

# Zamjenjivost biosličnih lijekova

---

**Damjanović, Iva**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka / Sveučilište u Rijeci**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:193:948537>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-05-17**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Biotechnology and Drug Development - BIOTECHRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
ODJEL ZA BIOTEHNOLOGIJU  
Diplomski sveučilišni studij  
Istraživanje i razvoj lijekova

Iva Damjanović  
Zamjenjivost biosličnih lijekova  
Diplomski rad

Rijeka, 2020. godina

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
ODJEL ZA BIOTEHNOLOGIJU  
Diplomski sveučilišni studij  
Istraživanje i razvoj lijekova

Iva Damjanović  
Zamjenjivost biosličnih lijekova  
Diplomski rad

Rijeka, 2020. godina

UNIVERSITY OF RIJEKA  
DEPARTMENT OF BIOTECHNOLOGY  
Graduate programme  
Research and Drug Development

Iva Damjanović  
Interchangeability of biosimilar drugs  
Graduate thesis

Rijeka, year 2020

Mentor rada: Izv. prof. dr. sc. Siniša Tomić

Završni rad obranjen je dana \_\_\_\_\_ pred povjerenstvom:

1. Dr. sc. Ivana Ratkaj

2. Dr. sc. Karlo Wittine

3. Izv. prof. dr. sc. Siniša Tomić

Rad ima 55 stranica, 2 slike, 7 tablica, 1 graf i 46 literaturnih navoda.

## SAŽETAK

Biološki lijekovi proizvedeni postupcima rekombinantne tehnologije (biotehnološki lijekovi) predstavljaju veliki medicinski napredak u liječenju mnogih autoimunih bolesti i karcinoma. Istekom patentne zaštite biotehnoloških lijekova, počeo je razvoj biosličnih lijekova koji su svojevrsne kopije bioloških lijekova, što se u posljednjem desetljeću intenziviralo i rezultiralo znatnim brojem odobrenih biosličnih lijekova. Iako je u postupku davanja odobrenja za biosličan lijek potvrđena visoka razina sličnosti sa izvornim biološkim lijekom u kakvoći, sigurnosti primjene i djelotvornosti, bioslični lijekovi zbog svoje prirode ne mogu biti identične kopije izvornih bioloških lijekova. Zbog toga se provode dodatno brojna klinička ispitivanja u kojima su pacijenti podvrgnuti zamjeni izvornog biološkog lijeka biosličnim lijekom. Promatrani parametri u ispitivanjima zamjenjivosti su djelotvornost, sigurnost i imunogeničnost lijekova. Cilj ovog rada je analizirati ispitivanja zamjenjivosti i pokazati kako zamjenom biosličnim lijekom ne dolazi do smanjenja djelotvornosti i sigurnosti, odnosno povećanog rizika u odnosu na korist u usporedbi s primjenom izvornog biološkog lijeka. Odabrana su cjelovita klinička ispitivanja objavljena u razdoblju od 1. siječnja 2016. godine do 1. svibnja 2020. godine na PubMed-u. Neki od kriterija za odabir ispitivanja bili su: cjelovitost podataka, dizajn ispitivanja, populacija te trajanje terapije prije i nakon zamjene. Izdvojena su ukupno 22 rada, od kojih su 19 randomizirana klinička ispitivanja, a 3 promatračka prospektivna klinička ispitivanja. U randomiziranim kliničkim ispitivanjima zabilježeno je kako su djelotvornost i sigurnost ostale slične između skupina koje jesu i skupina koje nisu podvrgnute zamjeni. U promatračkim prospektivnim ispitivanjima nije uočena razlika u djelotvornosti i sigurnosti lijekova prije i nakon zamjene. Dvanaest randomiziranih kliničkih ispitivanja sadržavalo je i podatke o broju pacijenata koji su prestali primati terapiju tijekom ispitivanja. Uočeno je kako

je veći broj pacijenata prestao primati terapiju u ispitivanjima koja su sadržavala proširenje u kojem su pacijenti bili obaviješteni o vrsti terapije što se djelomično može pripisati utjecaju nocebo efekta. Unatoč ovim obećavajućim rezultatima, uvođenje biosličnih lijekova u kliničku praksu još uvijek je veliki izazov.

Ključne riječi: biološki lijekovi, bioslični lijekovi, djelotvornost, sigurnost, imunogeničnost

## SUMMARY

Biological drugs produced by recombinant technology (biotechnological drug) represent a major medical progress in the treatment of many autoimmune diseases and cancers. Development of the biosimilar drugs, which are copies of biological drugs, began with the expiration of the patent protection of the biotechnological drugs. Research of biosimilar drugs was intensified in the last decade and resulted in a significant number of approved biosimilars. Although biosimilars show a high level of similarity with referent biological drugs in terms of quality, safety and efficacy, biosimilars cannot be identical to reference biological drug due to their nature. Therefore, a number of additional clinical trials are conducted in which patients have undergone the switch from reference to biosimilar drug. Observed parameters in switch studies are efficacy, safety and immunogenicity of the drug. The aim of this thesis is to analyze switch studies and show that the switch doesn't have influence on decrease in efficacy and safety. Complete clinical studies published in the period from January 2016 to May 2020 were selected. Some study selection criteria were: data integrity, study design, study population and duration of the treatment before and after the switch. A total of 22 papers were selected of which 19 were randomised clinical trials and 3 were observational prospective clinical trials. Efficacy and safety have been reported to remain similar between switched and unswitched patients in randomised clinical trials. Also, no difference in efficacy and safety was observed before and after the switch in observational prospective studies. Higher rates of discontinuation were observed in nine open-label extensions which can be attributed to the influence of the nocebo effect. Despite these promising results, the introduction of biosimilar drugs into clinical practice is still a major challenge.

Key words: biological drugs, biosimilar drugs, efficacy, safety, immunogenicity



## **SADRŽAJ**

|             |                                                                                         |           |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1.</b>   | <b>UVOD .....</b>                                                                       | <b>1</b>  |
| <b>1.1.</b> | <b>Svojstva bioloških lijekova .....</b>                                                | <b>3</b>  |
| 1.1.1.      | Veličina bioloških lijekova .....                                                       | 3         |
| 1.1.2.      | Mikroheterogenost .....                                                                 | 4         |
| 1.1.3.      | Posttranslacijske modifikacije .....                                                    | 4         |
| 1.1.4.      | Imunogeničnost .....                                                                    | 5         |
| <b>1.2.</b> | <b>Bioslični lijekovi i njihove karakteristike .....</b>                                | <b>6</b>  |
| 1.2.1.      | Razlika između generičkog i biosličnog lijeka .....                                     | 7         |
| <b>1.3.</b> | <b>Izravna zamjenjivost, zamjenjivost i prelazak na drugi lijek .</b>                   | <b>7</b>  |
| <b>1.4.</b> | <b>Razvoj biosličnih lijekova .....</b>                                                 | <b>8</b>  |
| 1.4.1.      | Usporedivost biosličnih lijekova s izvornim biološkim lijekom .....                     | 10        |
| 1.4.2.      | Ekstrapolacija indikacija .....                                                         | 11        |
| <b>1.5.</b> | <b>Odobranje biosličnih lijekova .....</b>                                              | <b>12</b> |
| 1.5.1.      | Odobranje biosličnih lijekova u Europskoj uniji .....                                   | 13        |
| 1.5.2.      | Odobranje biosličnih lijekova u Sjedinjenim Američkim<br>Državama .....                 | 16        |
| <b>1.6.</b> | <b>Ekonomski aspekt biosličnih lijekova .....</b>                                       | <b>18</b> |
| <b>1.7.</b> | <b>Bioslični lijekovi u Republici Hrvatskoj .....</b>                                   | <b>19</b> |
| <b>2.</b>   | <b>CILJ RADA .....</b>                                                                  | <b>21</b> |
| <b>3.</b>   | <b>MATERIJALI I METODE .....</b>                                                        | <b>22</b> |
| <b>4.</b>   | <b>REZULTATI .....</b>                                                                  | <b>24</b> |
| <b>4.1.</b> | <b>Ispitivanja zamjene za adalimumab .....</b>                                          | <b>24</b> |
| 4.1.1.      | Usporedba kliničke djelotvornosti adalimumaba s njegovim<br>biosličnim lijekovima ..... | 25        |

|                                                                                                                      |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.1.2.Usporedba sigurnosti i imunogeničnosti adalimumaba s njegovim biosličnim lijekovima .....                      | 25        |
| <b>4.2. Ispitivanja zamjene za etanercept .....</b>                                                                  | <b>29</b> |
| 4.2.1.Usporedba kliničke djelotvornosti etanercepta s njegovim biosličnim lijekovima .....                           | 29        |
| 4.2.2.Usporedba sigurnosti i imunogeničnosti etanercepta s njegovim biosličnim lijekovima .....                      | 29        |
| <b>4.3. Ispitivanja zamjene za rituksimab .....</b>                                                                  | <b>32</b> |
| 4.3.1.Usporedba kliničke djelotvornosti rituksimaba s njegovim biosličnim lijekovima .....                           | 32        |
| 4.3.2.Usporedba sigurnosti i imunogeničnosti rituksimaba s njegovim biosličnim lijekovima .....                      | 33        |
| <b>4.4. Ispitivanja zamjene za infliksimab .....</b>                                                                 | <b>35</b> |
| 4.4.1.Usporedba kliničke djelotvornosti infliksimaba s njegovim biosličnim lijekovima .....                          | 35        |
| 4.4.2.Usporedba sigurnosti i imunogeničnosti infliksimaba s njegovim biosličnim lijekovima .....                     | 36        |
| <b>4.5. Ispitivanja zamjene za druge biološke lijekove .....</b>                                                     | <b>41</b> |
| 4.5.1.Usporedba kliničke djelotvornosti inzulin glargina i epoetina alfa s njihovim biosličnim lijekovima .....      | 41        |
| 4.5.2.Usporedba sigurnosti i imunogeničnosti inzulin glargina i epoetina alfa s njihovim biosličnim lijekovima ..... | 42        |
| <b>4.6. Broj pacijenata koji je prekinuo s terapijom tijekom ispitivanja .....</b>                                   | <b>44</b> |
| <b>5. RASPRAVA .....</b>                                                                                             | <b>46</b> |
| <b>6. ZAKLJUČAK .....</b>                                                                                            | <b>54</b> |
| <b>7. LITERATURA .....</b>                                                                                           | <b>56</b> |

## 1. UVOD

Biološki lijekovi sadrže djelatnu tvar dobivenu iz živih stanica ili organizama te se sastoje od relativno velikih i često jako kompleksnih molekularnih entiteta. [1] Trenutno se u liječenju najviše koriste biološki lijekovi sastavljeni od proteina koji variraju od malih proteina poput hormona rasta pa sve do složenijih poput monoklonskih protutijela. Bioslični lijekovi su biološki lijekovi vrlo slični prethodno odobrenim izvornim (referentnim) biološkim lijekovima te mogu biti pušteni u promet nakon što izvornom biološkom lijeku istekne patentna zaštita. Bioslični lijekovi odobreni su prema istim standardima kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti kao i izvorni biološki lijekovi. Proizvođači biosličnih lijekova moraju provesti ispitivanja u kojim se uspoređuje kakvoća, djelotvornost i sigurnost primjene biosličnog s izvornim biološkim lijekom. U prvom koraku usporednih ispitivanja dokazuje se visok stupanj sličnosti u strukturi izvornog i biosličnog lijeka, te se također pokazuje kako utvrđene razlike u kakvoći, koje su neizbježne zbog prirodne varijabilnosti bioloških lijekova, neće imati utjecaj na djelotvornost i sigurnost primjene biosličnog lijeka u odnosu na izvorni. [2] Iako su ispitivanja kakvoće koja se moraju provesti u svrhu davanja odobrenja biosličnog obimnija, dizajn usporednih kliničkih ispitivanja razlikuje se od onih koja se provode u svrhu odobrenja izvornog biološkog lijeka. Zahvaljujući tome, bioslični lijekovi mogu postići niže cijene na tržištu čime je ova inovativna i uspješna biološka terapija postala dostupna većem broju pacijenata. Nakon davanja odobrenja, bioslični lijekovi počeli su se primjenjivati prvenstveno u pacijenata koji prethodno nisu bili liječeni drugim (izvornim) biološkim lijekom dok je zamjena terapije izvornog biološkog lijeka biosličnim u liječenju pojedinog pacijenta implementirana postepeno i s većim oprezom. Prilikom istraživanja i razvoja biosličnih lijekova važno je utvrditi njihovu biosličnost, ali i mogućnost zamjenjivosti izvornog biološkog lijeka. Zamjenjivost je klinička praksa

zamjene jednog lijeka drugim lijekom za koji se očekuje da će imati jednak klinički učinak na pacijentu. [3] Parametri koji se ispituju prilikom odobravanja biosličnih lijekova su prvenstveno njihova farmaceutska kakvoća, a potom i sigurnost i djelotvornost u usporedbi s izvornim biološkim lijekom. [1] Nije preporučljivo učestalo mijenjati lijekove s istom biološkom djelatnom tvari u terapiji pojedinog pacijenta iz razloga mogućnosti pojave odgođenih nuspojava kod primjene bioloških lijekova, što bi u slučaju učestale zamjene otežalo točno utvrđivanje povezanosti nuspojave s primjenom određenog biološkog lijeka.

U svrhu potvrde da ne postoji povećani rizik, brojni znanstvenici i proizvođači lijekova, počeli su provoditi klinička i znanstvena ispitivanja u kojima ispituju i prate zamjenu izvornog biološkog lijeka s biosličnim lijekom (tzv. „switch“ ispitivanja). Cilj ovog rada je napraviti pregled do sada provedenih kliničkih ispitivanja na tu temu te temeljem rezultata donijeti zaključak o riziku zamjene bioloških lijekova u terapiji pojedinog pacijenta.

## 1.1. Svojstva bioloških lijekova

Biološki lijekovi sadržavaju djelatne tvari dobivene iz biološkog izvora poput živih stanica ili organizama. [2] Biološko porijeklo ovih lijekova uvjetuje njihovu varijabilnost. Biološki lijekovi uglavnom su proteini. Proteini su vrlo heterogena skupina makromolekula te se razlikuju u veličini i strukturnoj složenosti, ali i u svojstvima pa tako imamo enzime, receptore, nosače, hormone, strukturne proteine i protutijela.

Postoji velika razlika između bioloških lijekova i kemijskih lijekova čije su strukture i način sinteze dobro poznati. Sintaza kemijskih lijekova počinje s komercijalno dostupnim supstancama i temelji se na kemijskim principima. [4] Proizvodnja bioloških lijekova puno je složenija te uglavnom uključuje kompleksne biotehnološke postupke (rekombinantna DNA). Analiza bioloških lijekova također je složenija budući da su biološki lijekovi kompleksna mješavina koja uključuje aktivnu komponentu lijeka i njezine strukturne varijante te onečišćenja. [5]

### 1.1.1. Veličina bioloških lijekova

Biološki lijekovi sastoje se od velikih i složenih molekularnih struktura. [2] Kemijski lijekovi definirani su Lipinski pravilima te je njihova veličina uglavnom manja od 500 Da za lijek koji se konzumira oralno. Također, kemijski identitet i prisustvo onečišćenja kod takvih molekula može se vrlo jednostavno potvrditi analitičnim tehnikama kao što su masena spektrometrija i nuklearna magnetska rezonancija (NMR). Ispitivanje fizikalno-kemijskih i funkcionalnih svojstava bioloških lijekova zahtjeva mnogo sofisticiranije, ali nerijetko i varijabilnije analitičke metode poput elektroforeze, mapiranja proteina i testova na stanicama. [4]

### 1.1.2. Mikroheterogenost

Proizvodnja bioloških lijekova odvija se u živim organizmima koji imaju svoju prirodnu varijabilnost. S obzirom na to, svaki biološki lijek pokazuje određeni stupanj varijabilnosti (mikroheterogenost). Varijabilnost može biti prisutna unutar iste ili između različitih serija istog biološkog lijeka. [1] Dobro osmišljenim proizvodnim procesom može se osigurati varijabilnost unutar zadovoljavajućeg raspona kako bi se postigla optimalna djelotvornost i sigurnost lijeka. [5]

### 1.1.3. Posttranslacijske modifikacije

Kada govorimo o proteinima, od biološkog lijeka očekuje se da sadrži jednaku aminokiselinsku sekvencu unutar i između serija. Jednako se očekuje i od biosličnog lijeka u odnosu na izvorni biološki lijek. Većina proteina u eukariotskim stanicama podliježe kovalentnim modifikacijama tijekom ili nakon sinteze na ribosomima, odnosno modifikacijama koje nisu kodirane u genomu (aminokiselinskom slijedu koji mora biti jednak), već ovise o utjecaju brojnih čimbenika, ponajviše proizvodnih. Tako se primjerice biološki sustavi za ekspresiju terapijskih proteina (bakterije, kvasci te stanice sisavaca) međusobno razlikuju u načinu na koji provode ili ne provode posttranslacijske modifikacije. Neke od posttranslacijskih modifikacija mogu se pojaviti u više tisuća varijanti te utječu na strukturu i funkciju proteina (npr. glikozilacija).

Najvažnije posttranslacijske modifikacije povezane s biološkim lijekovima su karboksilacija, hidroksilacija, amidacija, sulfacija, stvaranje disulfidnih veza, proteolitička obrada te glikozilacija. Ukoliko odabrani biološki sustav nije sposoban odraditi neke od ovih modifikacija, moguće ih je nadodati u sljedećim fazama proizvodnog procesa nakon izolacije proteina iz stanica. No,

neke poput glikozilacije, koja je najčešća i najkompleksnija posttranslacijska modifikacija, nije moguće nadodati. [6]

#### 1.1.4. Imunogeničnost

Kemijski lijekovi mogu izazvati imunološku reakciju (hipersenzitivnost, autoimuni odgovor), no mehanizmi tih reakcija već su dobro poznati farmakolozima. [4] Logično je onda očekivati kako će i biološki lijekovi u pojedinim pacijentima imati slične utjecaje. Kada govorimo o biološkim lijekovima, priroda takvih reakcija nije u potpunosti poznata. Zna se kako imunološki sustav može prepoznati strane proteine i reagirati na njih već prilikom prvog susreta. [2] No, budući da se radi o kompleksnom sustavu, nije poznato izaziva li imunološku reakciju djelatna tvar, njezine strukturne varijante ili prisutna onečišćenja te ju je iz tog razloga teško predvidjeti. [4]

Dva faktora mogu djelovati na izazivanje imunogeničnosti, faktor povezan s proizvodom (biološkim lijekom) te faktor povezan s domaćinom (pacijentom). Faktor povezan s proizvodom moguće je kontrolirati dobrom proizvodnom praksom (formulacija, skladištenje, utvrđivanje i uklanjanje prisutnih onečišćenja na klinički prihvatljivu i sigurnu razinu), a uključuje karakteristike proizvoda poput sekvence proteina i stupnja glikozilacije proteina koja utječe na njegovu degradaciju, topljivost i strukturu. Faktor povezan s domaćinom temelji se na genetičkoj predispoziciji pacijenta za stvaranje neutralizirajućih protutijela. [7]

Doza i način administracije lijeka također utječu na njegovu imunogeničnost. Veća doza te duža izloženost terapiji povećava rizik za razvoj imunološkog odgovora. Također, pokazana je veća imunogeničnost kada je isti biološki lijek administriran subkutano ili intramuskularno u odnosu na lokalnu i intravenoznu administraciju. [7]

Biološki lijekovi obično uzrokuju vrlo malu imunološku reakciju, te su u rijetkim slučajevima one ozbiljne i opasne po život. [2] Najčešći problem povezan s imunološkim reakcijama na biološke lijekove je gubitak djelotvornosti. Do toga može doći nakon što pacijent stvori protutijela na biološki lijek (anti-drug antibody - ADA) koja mogu neutralizirati aktivnost lijeka te mu posljedično smanjiti djelotvornost. [7]

## 1.2. Bioslični lijekovi i njihove karakteristike

Bioslični lijek ima fizikalna, kemijska i biološka svojstva koja su vrlo slična svojstvima izvornog biološkog lijeka. Uz to što bioslični lijekovi imaju sva svojstva bioloških lijekova, proizvođači razvijaju svoj vlastiti proizvodni proces koji se može u potpunosti razlikovati od proizvodnog procesa izvornog biološkog lijeka. Na temelju toga, vrlo je jasno kako biološki izvorni biološki lijek i biosličan lijek mogu biti slični, ali ne i identični te je potrebno napraviti temeljitu strukturalnu i funkcionalnu usporedbu između biosličnog i izvornog biološkog lijeka kako bi se dokazala jednaka djelotvornost i sigurnost. [9]

Kada govorimo o proteinima, biosličan i izvorni biološki lijek moraju sadržavati protein s istom aminokiselinskom sekvencom i s istom trodimenzionalnom strukturom s obzirom da su to glavni čimbenici koji određuju njegovu biološku aktivnost. [8]

Bioslični lijekovi koriste se u istoj dozi i imaju isti put primjene kao i izvorni biološki lijekovi. Razlike koje se dopuštaju su one koje ne utječu na sigurnost i djelotvornost. [9] Proizvođač može mijenjati pomoćne tvari, farmaceutski oblik i medicinski proizvod za primjenu lijeka. [8]



### 1.2.1. Razlika između generičkog i biosličnog lijeka

Često se u literaturi navodi kako je bioslični lijek generička verzija biološkog lijeka. [1, 4] Generički lijek definira se kao lijek koji ima istu djelatnu tvar kao i izvorni lijek, koristi se u istoj dozi i za liječenje istih bolesti. [10] No, naziv generički lijek odnosi se samo na lijekove koji su kopije kemijskih lijekova. Budući da postoje razlike između bioloških i tradicionalnih kemijskih lijekova, za očekivati je da postoje i razlike između biosličnih i generičkih lijekova. Generički lijekovi mogu biti potpuno iste strukture kao i izvorni lijek, dok je kod biosličnih lijekova molekulu moguće reproducirati samo do određenog stupnja sličnosti (jedinствен postupak proizvodnje te prirodna varijabilnost). Iz tog razloga, bioslični lijekovi moraju podlijevati drugačijim regulatornim zahtjevima koji su značajno većeg opsega od regulatornih zahtjeva za generičke lijekove.

Razvoj generičkih lijekova temelji se na dokazivanju bioekvivalentnosti. Bioekvivalentnost se potvrđuje kada dva lijeka (generički i izvorni lijek) u tijelo otpuštaju istu djelatnu tvar, istom brzinom i u istoj količini. Razvoj biosličnog lijeka temelji se na dokazivanju biosličnosti (ispitivanja usporedivosti). [10]

### 1.3. Izravna zamjenjivost, zamjenjivost i prelazak na drugi lijek

Kada govorimo o izvornim lijekovima i njegovim zamjenama (generički lijekovi, bioslični lijekovi) postoji određena terminologija koja nam govori o razini njihove međusobne zamjenjivosti.

Zamjenjivost (engl. interchangeability) je medicinska praksa zamjene jednog lijeka drugim lijekom za kojeg se smatra da će postići jednak klinički učinak na bilo kojem pacijentu. [3] Zamjenjivost se može odnositi na zamjenu izvornog biološkog lijeka biosličnim, zamjenu biosličnog izvornim biološkim ili

zamjenu jednog biosličnog lijeka drugim. [8] Postoje dvije razine zamjenjivosti. Kada osoba koja propisuje lijek (liječnik) odluči zamijeniti jedan lijek drugim lijekom s istim terapijskim učinkom tada govorimo o prelasku na drugi lijek (engl. switching). [11] Izravna zamjenjivost lijekova (poznata i pod pojmovima izravna, automatska ili generička supstitucija, engl. substitution) odnosi se na zamjenu propisanog lijeka s njegovom paralelom (lijekom iste djelatne tvari, iste jačine i farmaceutskog oblika) na razini ljekarne, koja ne zahtijeva savjetovanje i posebno praćenje od strane ordinirajućeg liječnika. U tome smislu, izravno se zamjenjivati mogu isključivo kemijski lijekovi. Za biološke lijekove izravna zamjenjivost nije primjenjiva, već odluku o prikladnosti zamjene donosi ordinirajući liječnik, koji pacijenta treba obavijestiti o promjenama i koji će pratiti stanje pacijenta i ishode liječenja. [2]

Odluku o razini zamjenjivosti lijekova u Europskoj uniji donosi za sebe svaka država članica, no automatska supstitucija za biološke lijekove nije dozvoljena u većini Europskih zemalja. [12]

U Sjedinjenim Američkim Državama postoji proces u kojem bioslični lijekovi mogu dobiti naziv zamjenjivog proizvoda (engl. interchangeable product) te kao takvi podlijegati automatskoj supstituciji u državama u kojima je ona dozvoljena. [13]

#### 1.4. Razvoj biosličnih lijekova

Tijekom razvoja biosličnih lijekova pozitivan omjer koristi i rizika temelji se na dokazivanju biosličnosti. [8] Razvoj biosličnih lijekova može se opisati u četiri koraka: krojenje, prilagođavanje, usporedba i odobravanje lijeka.

Proizvođači biosličnih lijekova nemaju podatke o proizvodnom procesu izvornog biološkog lijeka. Stoga je prvi korak krojenje. Proizvođači biosličnih lijekova moraju napraviti opsežne analize izvornog biološkog lijeka (struktura, fizikalno-kemijska i biološka svojstva izvornog biološkog lijeka). Nakon što utvrde raspon u kojem se nalaze svojstva izvornog biološkog, proizvođači moraju proizvesti biosličan lijek unutar tih granica. Dakle, dva glavna cilja prvog koraka su analizirati karakteristike izvornog biološkog lijeka te definirati ciljni raspon parametara kakvoće za razvoj biosličnog lijeka.

U sljedećem koraku, koji se naziva prilagođavanje, proizvođači biosličnih lijekova moraju prilagoditi proizvodni proces kako bi se dobiveni proizvod nalazio u zadovoljavajućem rasponu definiranom u prethodnom koraku.

Treći korak naziva se usporedba te se sastoji od opsežnih analitičkih ispitivanja. Kako bi se sagledali svi važni aspekti molekularne aktivnosti i strukture, može biti uključeno i više od 30 različitih metoda testiranja. Kada govorimo o proteinima, onda je prvi korak svakako dokazivanje primarne aminokiselinske sekvence, no proizvođači moraju dokazati i sličnost u trodimenzionalnoj strukturi kao i u čistoći te biološkoj aktivnosti lijeka. [3] Manja odstupanja se dopuštaju ukoliko se dokaže da nisu klinički značajna, poput razine glikozilacije ili onečišćenja povezanih s proizvodnim procesom. [15, 16] Provode se i komparativna in vitro (struktura i biološka funkcija) i in vivo ispitivanja (farmakokinetika, farmakodinamika i toksikologija).

Kako bi se dokazala usporediva terapijska djelotvornost potrebno je provesti kliničko ispitivanje. Vrsta i opseg kliničkog ispitivanja ovise o kompleksnosti djelatne tvari i o tome koliko se dobro ona može karakterizirati. No, nikada se ne ponavlja cijeli razvojni proces izvornog biološkog lijeka. Klinička ispitivanja za biološke lijekove sastoje se od četiri faze, a biosličan lijek uglavnom prolazi

kroz dvije faze: prvu i treću. Odabire se homogena populacija pacijenata, dovoljno osjetljiva na potencijalne razlike između izvornog biološkog i biosličnog lijeka. U prvoj se fazi kliničkog ispitivanja uspoređuju farmakokinetičke i farmakodinamičke karakteristike, dok je u trećoj fazi cilj pokazati najveću razliku u djelotvornosti koja ne smije biti klinički značajna. Biosličan lijek ne smije imati bolju ili lošiju djelotvornost u odnosu na izvorni biološki lijek kako bi se mogao koristiti u istoj dozi i indikaciji. Uspoređuje se i razina imunološkog odgovora na lijek, no u praksi se ona rijetko otkrije tijekom kliničkog ispitivanja pa je ključno naglasiti važnost nadzora i nakon stavljanja lijeka na tržište. [1]

Kada se dokaže da su farmakokinetika, sigurnost i djelotvornost biosličnog lijeka slične izvornom biološkom lijeku proizvođač može krenuti u postupak odobravanja lijeka, što je četvrti korak razvoja biosličnog lijeka. [3]

#### 1.4.1. Usporedivost biosličnih lijekova s izvornim biološkim lijekom

Usporedivost nije koncept koji se koristi samo u proizvodnji biosličnih lijekova. Usporedivost je znanstveno načelo koje se godinama upotrebljava u proizvodnji lijekova dobivenih biotehnološkim postupcima. [1] Proizvođači bioloških lijekova će vrlo često htjeti prilagoditi ili poboljšati postupak proizvodnje tijekom komercijalnog života lijeka. [8] Nakon nekoliko promjena u proizvodnom procesu, može se reći kako biološki lijekovi više nisu jednaki svojim početnim verzijama. Ovo je važno naglasiti, jer se isti regulatorni principi primjenjuju kada se dokazuje sličnost između lijeka prije i nakon promjene u proizvodnom postupku i kada se dokazuje biosličnost. [9]

Prije nego što unesu promjenu u proizvodnju lijeka, proizvođači moraju odrediti koliki će utjecaj ta promjena imati na kakvoću proizvoda. Ponekad se

radi o malim promjenama, a ponekad se radi o promjenama koje uvelike mogu utjecati ne samo na kakvoću, već i na sigurnost i djelotvornost proizvoda.

Proizvođači o promjenama moraju obavijestiti nadležno regulatorno tijelo ili prijaviti izmjenu u dokumentaciji o lijeku koja također podliježe ocjeni. Proizvođači o manjim promjenama u proizvodnji regulatorno tijelo mogu obavijestiti kroz rutinski godišnji izvještaj. [5] Kod manjih promjena koje ne utječu na farmaceutska kakvoća lijeka dovoljno je fizikalno-kemijskim ispitivanjima usporediti seriju prije i nakon promjene. U slučajevima velikih promjena koje mogu utjecati na djelotvornost i sigurnost, regulatorno tijelo može, uz ranije navedena ispitivanja, zatražiti i provođenje kliničkih ispitivanja. Promjena staničnog sustava smatra se značajnijom promjenom koja može utjecati na svojstva i kakvoću lijeka te je proizvođač dužan napraviti opsežnija fizikalno-kemijska i funkcionalna in vitro ispitivanja. [17]

#### 1.4.2. Ekstrapolacija indikacija

Ekstrapolacija je prenošenje podataka o djelotvornosti i sigurnosti s terapijske indikacije za koju je bioslični lijek ispitan na drugu terapijsku indikaciju koja je odobrena za izvorni biološki lijek. [8] Ekstrapolacija indikacija je već godinama uspostavljeni znanstveni i regulatorni princip. Nakon promjene u proizvodnom procesu biološkog lijeka kada je potrebno provesti kliničko ispitivanje, ono se najčešće provodi samo za jednu indikaciju te se dobivene informacije o sigurnosti i djelotvornosti ekstrapoliraju na ostale indikacije. Također, ekstrapolacija se može primijeniti i kada se mijenja način primjene lijeka (intravenozna primjena u subkutanu primjenu) iako formulacija i bioraspoloživost mogu biti u potpunosti različite. [9]

Kada je kroz opsežna ispitivanja usporedivosti dokazana biosličnost, ekstrapolacija djelotvornosti i sigurnosti s jedne indikacije na druge može se razmotriti i u kontekstu biosličnih lijekova.

No, postoje slučajevi u kojima ekstrapolacija nije moguća. Primjerice, ako djelatna tvar ima kompleksan mehanizam djelovanja odnosno uključuje djelovanje na više receptora ili mjesta vezanja, potrebno je napraviti dodatna ispitivanja na biosličnom lijeku kako bi se pokazala djelotvornost i sigurnost u ostalim indikacijama. [9] Također, ekstrapolacija podataka o djelotvornosti i sigurnosti u određenoj indikaciji ponekad se ne može izravno primijeniti na neku indikaciju iz drugog terapijskog područja u kojem se razlikuje način djelovanja, farmakokinetika i doziranje (monoklonalna protutijela u onkologiji i reumatologiji). [8]

Podaci o imunogeničnosti ne ekstrapoliraju se automatski s jedne indikacije na drugu te je uvijek potrebno dodatno obrazloženje s obzirom da je imunogeničnost povezana s više faktora uključujući vrstu bolesti, imuni status pacijenta, način primjene (intravenozno, subkutano) i tijek liječenja (kontinuirani ili isprekidani). [9]

### 1.5. Odobravanje biosličnih lijekova

Bioslični lijekovi se odobravaju na temelju opsežnih dokaza koji ukazuju na biosličnost u okviru kakvoće, biološke aktivnosti, sigurnosti i djelotvornosti. [15]

Prvi biosličan lijek odobren je u Europskoj uniji 2006. godine (hormon rasta somatotropin), a do svibnja 2020. godine odobreno ih je ukupno 58. [18] U Europskoj uniji bioslični lijekovi zauzimaju više od 90% tržišta. [3] No, prvi

bioslični lijek u Sjedinjenim Američkim Državama odobren je tek 2015. godine (filgrastim) te je do svibnja 2020. godine odobreno njih ukupno 26. [19]

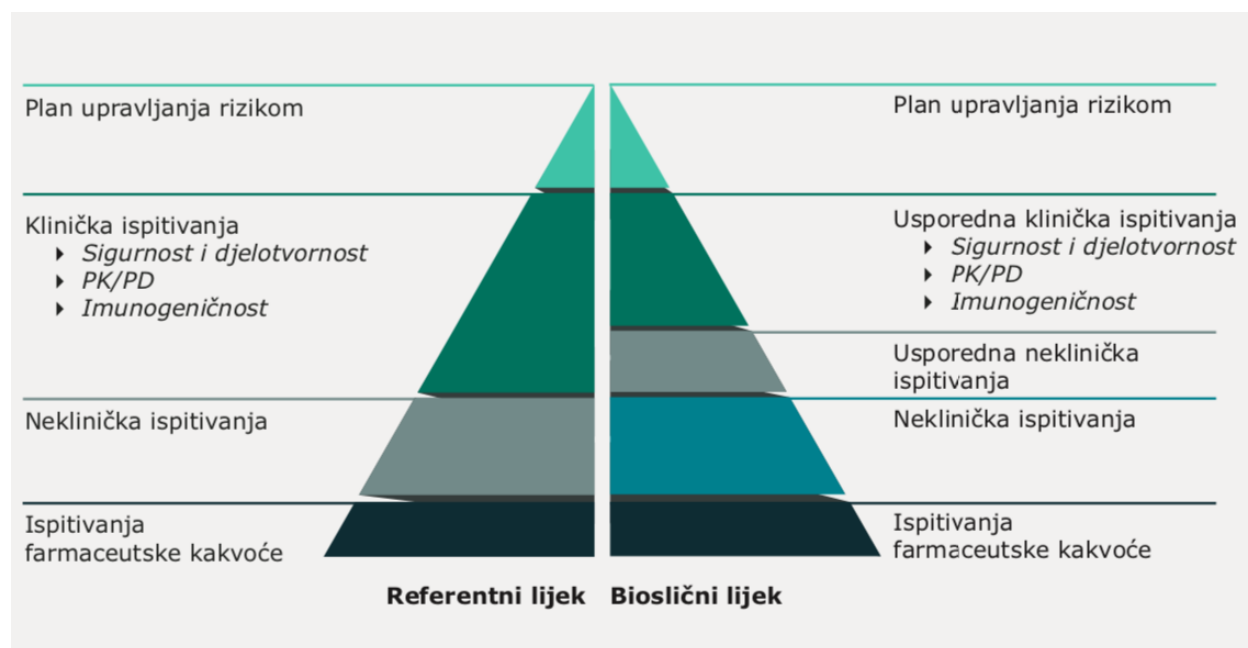
#### 1.5.1. Odobravanje biosličnih lijekova u Europskoj uniji

Proizvođači biosličnih lijekova moraju ispitivanjima usporedivosti dokazati da je bioslični lijek visoko sličan izvornom biološkom lijeku, uzimajući u obzir prirodnu varijabilnost koja je svojstvo svih bioloških lijekova. Također, mora se dokazati da ne postoji klinički značajna razlika između biosličnog i izvornog biološkog lijeka u okviru kakvoće, djelotvornosti i sigurnosti. [20]

Proizvođač biosličnog lijeka mora osigurati podatke o strukturalnim i fizikalno-kemijskim svojstvima, čistoći, pomoćnim tvarima i polaznim materijalima, biološkoj aktivnosti, jačini i formulaciji, kontroli proizvodnog postupka te stabilnosti djelatne tvari i gotovog lijeka tijekom roka valjanosti u definiranim uvjetima čuvanja. Nakon toga, provodi se usporedba na razini kakvoće te se utvrđuje se opseg i vrsta nekliničkih i kliničkih ispitivanja. [8]

Ispitivanja usporedivosti mogu se podijeliti u tri faze: usporedna ispitivanja kakvoće, usporedna neklinička ispitivanja i usporedna klinička ispitivanja. [20] U prvoj fazi provode se fizikalno-kemijska, biološka te in vitro ispitivanja, dok se u drugoj fazi provode in vivo ispitivanja na životinjskim modelima. U određenim slučajevima, u drugoj se fazi traže i toksikološka ispitivanja. Primjerice, kada formulacija sadrži pomoćne tvari koje se nisu upotrebljavale ranije, ili kada je bioslični lijek proizveden u vrsti stanice ili organizma koji se nisu koristili u proizvodnji izvornog biološkog lijeka. U trećoj se fazi kliničkoj fazi mora potvrditi biosličnost dokazana na razini kakvoće. [8]

Kao i za svaki drugi lijek, potrebno je napraviti opsežan plan upravljanja rizikom, koji uključuje plan za praćenje sigurnosti nakon dobivanja odobrenja (farmakovigilancija). [1]



**Slika 1.** Usporedba podataka koji se zahtijevaju za odobrenje biosličnog lijeka u odnosu na izvorni biološki lijek. [8]

Lijekovi proizvedeni biotehnološkim postupcima te lijekovi za posebne indikacije (neurodegenerativne, onkološke i autoimune bolesti) u Europskoj uniji mora odobriti Europska komisija temeljem ocjene provedene od strane Europske agencije za lijekove. Bioslični lijekovi, koji su proizvedeni biotehnološkim postupcima, odobreni su u Europskoj uniji putem centraliziranog postupka. Odobrenja dana centraliziranim postupkom važeća su u svim zemljama članicama Europske unije. Znanstvena povjerenstva za humane lijekove i sigurnost primjene (CHMP – Committee for Medical Products for Human Use i PRAC – Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) ocjenjuju podatke kada proizvođač biosličnog lijeka podnese zahtjev Europskoj agenciji za lijekove za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Kada znanstvena povjerenstva u suradnji sa stručnjacima Europske



unije za biološke (Radna skupina za biološke lijekove) i bioslične lijekove (Radna skupina za bioslične lijekove) daju svoju ocjenu, Europska agencija za lijekove znanstveno mišljenje šalje Europskoj komisiji koja daje odobrenje za stavljanje lijeka u promet u cijeloj Europskoj uniji. [8]

Ekstrapolacija indikacija za bioslične lijekove u Europskoj uniji je moguća. Ako je mehanizam djelovanja lijeka jednak u više indikacija, uglavnom je dovoljno dokazati djelotvornost i sigurnost u jednoj indikaciji kako bi se dobilo odobrenje za ekstrapolaciju na druge indikacije izvornog biološkog lijeka. [15]

**Tablica 1.** Popis odobrenih biosličnih lijekova u Europskoj uniji do 1. svibnja 2020. [18]

| <b>Biosličan lijek</b>         | <b>Datum odobrenja</b> | <b>Izvorni biološki lijek</b> |
|--------------------------------|------------------------|-------------------------------|
| <b>Omnitrope</b>               | travanj, 2006.         | Genotropin (somatropin)       |
| <b>Abseamed</b>                | kolovoz, 2007.         | Eprex/Erypo (epoetin alfa)    |
| <b>Binocrit</b>                | kolovoz, 2007.         | Eprex/Erypo (epoetin alfa)    |
| <b>Epoetin alfa Hexal</b>      | kolovoz, 2007.         | Eprex/Erypo (epoetin alfa)    |
| <b>Retacrit (epoetin zeta)</b> | prosinac, 2007.        | Eprex/Erypo (epoetin alfa)    |
| <b>Silapo (epoetin zeta)</b>   | prosinac, 2007.        | Eprex/Erypo (epoetin alfa)    |
| <b>Ratiograstim</b>            | rujan, 2008.           | Neupogen (filgrastim)         |
| <b>Tevagrastim</b>             | rujan, 2008.           | Neupogen (filgrastim)         |
| <b>Filgrastim Hexal</b>        | veljača, 2009.         | Neupogen (filgrastim)         |
| <b>Zarzio</b>                  | veljača, 2009.         | Neupogen (filgrastim)         |
| <b>Nivestim</b>                | lipanj, 2010.          | Neupogen (filgrastim)         |
| <b>Inflectra</b>               | rujan, 2013.           | Remicade (infliksimab)        |
| <b>Ovaleap</b>                 | rujan, 2013.           | GONAL-f (folitropin alfa)     |
| <b>Remsima</b>                 | rujan, 2013.           | Remicade (infliksimab)        |
| <b>Grastofil</b>               | listopad, 2013.        | Neupogen (filgrastim)         |
| <b>Bemfola</b>                 | ožujak, 2014.          | GONAL-f (folitropin alfa)     |
| <b>Abasaglar</b>               | rujan, 2014.           | Lantus (inzulin glargin)      |
| <b>Accofil</b>                 | rujan, 2014.           | Neupogen (filgrastim)         |
| <b>Flixabi</b>                 | svibanj, 2016.         | Remicade (infliksimab)        |
| <b>Benepali</b>                | lipanj, 2016.          | Enbrel (etanercept)           |
| <b>Inhixa</b>                  | rujan, 2016.           | Clexane (enoksaparin natrij)  |
| <b>Thorinane</b>               | rujan, 2016.           | Clexane (enoksaparin natrij)  |
| <b>Movymia</b>                 | siječanj, 2017.        | Forsteo (teriparatid)         |
| <b>Terrosa</b>                 | siječanj, 2017.        | Forsteo (teriparatid)         |
| <b>Truxima</b>                 | veljača, 2017.         | MabThera (rituksimab)         |
| <b>Amgevita</b>                | ožujak, 2017.          | Humira (adalimumab)           |
| <b>Solymbic</b>                | ožujak, 2017.          | Humira (adalimumab)           |
| <b>Erelzi</b>                  | lipanj, 2017.          | Enbrel (etanercept)           |
| <b>Rixathon</b>                | lipanj, 2017.          | MabThera (rituksimab)         |
| <b>Riximyo</b>                 | lipanj, 2017.          | MabThera (rituksimab)         |
| <b>Blitzima</b>                | srpanj, 2017.          | MabThera (rituksimab)         |

|                              |                 |                          |
|------------------------------|-----------------|--------------------------|
| <b>Insulin lispro Sanofi</b> | srpanj, 2017.   | Humalog (inzulin lispro) |
| <b>Ritemvia</b>              | srpanj, 2017.   | MabThera (rituksimab)    |
| <b>Imraldi</b>               | kolovoz, 2017.  | Humira (adalimumab)      |
| <b>Ontruzant</b>             | studenj, 2017.  | Herceptin (trastuzumab)  |
| <b>Mvasi</b>                 | siječanj, 2018. | Avastin (bevacizumab)    |
| <b>Herzuma</b>               | veljača, 2018.  | Herceptin (trastuzumab)  |
| <b>Semglee</b>               | ožujak, 2018.   | Lantus (inzulin glargin) |
| <b>Kanjinti</b>              | svibanj, 2018.  | Herceptin (trastuzumab)  |
| <b>Zessly</b>                | svibanj, 2018.  | Remicade (infliksimab)   |
| <b>Helimatoz</b>             | srpanj, 2018.   | Humira (adalimumab)      |
| <b>Hefiya</b>                | srpanj, 2018.   | Humira (adalimumab)      |
| <b>Hyrimoz</b>               | srpanj, 2018.   | Humira (adalimumab)      |
| <b>Trazimera</b>             | srpanj, 2018.   | Herceptin (trastuzumab)  |
| <b>Hulio</b>                 | rujan, 2018.    | Humira (adalimumab)      |
| <b>Pelgraz</b>               | rujan, 2018.    | Neulasta (pegfilgrastim) |
| <b>Udenyca</b>               | rujan, 2018.    | Neulasta (pegfilgrastim) |
| <b>Fulphila</b>              | studenj, 2018.  | Neulasta (pegfilgrastim) |
| <b>Pelmeg</b>                | studenj, 2018.  | Neulasta (pegfilgrastim) |
| <b>Ziextenzo</b>             | studenj, 2018.  | Neulasta (pegfilgrastim) |
| <b>Ogivri</b>                | prosinac, 2018. | Herceptin (trastuzumab)  |
| <b>Zirabev</b>               | veljača, 2019.  | Avastin (bevacizumab)    |
| <b>Idacio</b>                | travanj, 2019.  | Humira (adalimumab)      |
| <b>Kromeya</b>               | travanj, 2019.  | Humira (adalimumab)      |
| <b>Grasustek</b>             | lipanj, 2019.   | Neulasta (pegfilgrastim) |
| <b>Cegfila</b>               | prosinac, 2019. | Neulasta (pegfilgrastim) |
| <b>Amsparity</b>             | veljača, 2020.  | Humira (adalimumab)      |
| <b>Ruxience</b>              | travanj, 2020.  | MabThera (rituksimab)    |

#### 1.5.2. Odobravanje biosličnih lijekova u Sjedinjenim Američkim Državama

U Sjedinjenim Američkim Državama postoji razlika između biosličnosti i zamjenjivosti. FDA (Food and Drug Administration) ima pravo dati odobrenje da je biosličan lijek ujedno i zamjenjiv. Kada lijek dobije odobrenje da je zamjenjiv može podlijegati automatskoj supstituciji odnosno postaje zamjenjiv na razini ljekarne ako je tako dopušteno zakonom države. [3]

Kako bi dobio odobrenje da je zamjenjiv, biosličan lijek u Sjedinjenim Američkim Državama prvo mora dobiti potvrdu o biosličnosti. Slično kao i u Europskoj uniji, proizvođač biosličnog lijeka mora provesti opsežna ispitivanja

u ranim fazama razvoja kako bi dokazao kakvoću proizvoda. U sljedećim fazama, usporednim fizikalno-kemijskim i funkcionalnim ispitivanjima (uključujući biološke testove, analize vezanja i kinetike) proizvođač dokazuje kako je bioslični lijek visoko sličan izvornom biološkom lijeku.

Sve postojeće razlike između izvornog biološkog lijeka i biosličnog lijeka koje se temelje na razlici u proizvodnji, a koje se utvrde tijekom opsežnih ispitivanja usporedivosti, moraju se karakterizirati, opisati i razmotriti. Odluka o opsegu ispitivanja na životinjama i kliničkih ispitivanja ovisi o tome kolika je utvrđena razlika između biosličnog i izvornog biološkog lijeka u ranijim fazama ispitivanja. Neki od faktora koji se razmatraju prilikom odluke o biosličnosti su: biološki sustav u kojemu se lijek proizvodi (vrsta stanica ili organizma), proces proizvodnje, fizikalno-kemijska svojstva, biološka aktivnost (vezanje za receptor te imunološka svojstva), onečišćenja i stabilnost. [16]

Nakon što je dobio odobrenje da je lijek biosličan, proizvođač može zatražiti odobrenje da je lijek i zamjenjiv. Opseg podataka koji će dokazati zamjenjivost ovisi o više faktora, no uglavnom je manji od opsega podataka potrebnih za dokazivanje biosličnosti. Važan faktor je složenost proizvoda i opseg ranije provedenih ispitivanja usporedivosti i funkcionalne karakterizacije. Kada govorimo o složenosti proizvoda, više dodatnih kliničkih podataka trebat će biosličan lijek s kompleksnim mehanizmom djelovanja (vezanje na više veznih mjesta). Drugi važan čimbenik je rizik od imunološkog odgovora na lijek pogotovo ako se u ranijim ispitivanjima pokazalo da postoji imunološki odgovor na lijek (štetni događaj). Također, podaci o lijeku dobiveni nakon stavljanja lijeka u promet mogu utjecati na količinu potrebnih dodatnih ispitivanja (farmakovigilancija). [13]

**Tablica 2.** Popis odobrenih biosličnih lijekova u Sjedinjenim Američkim Državama do  
1. svibnja 2020. [19]

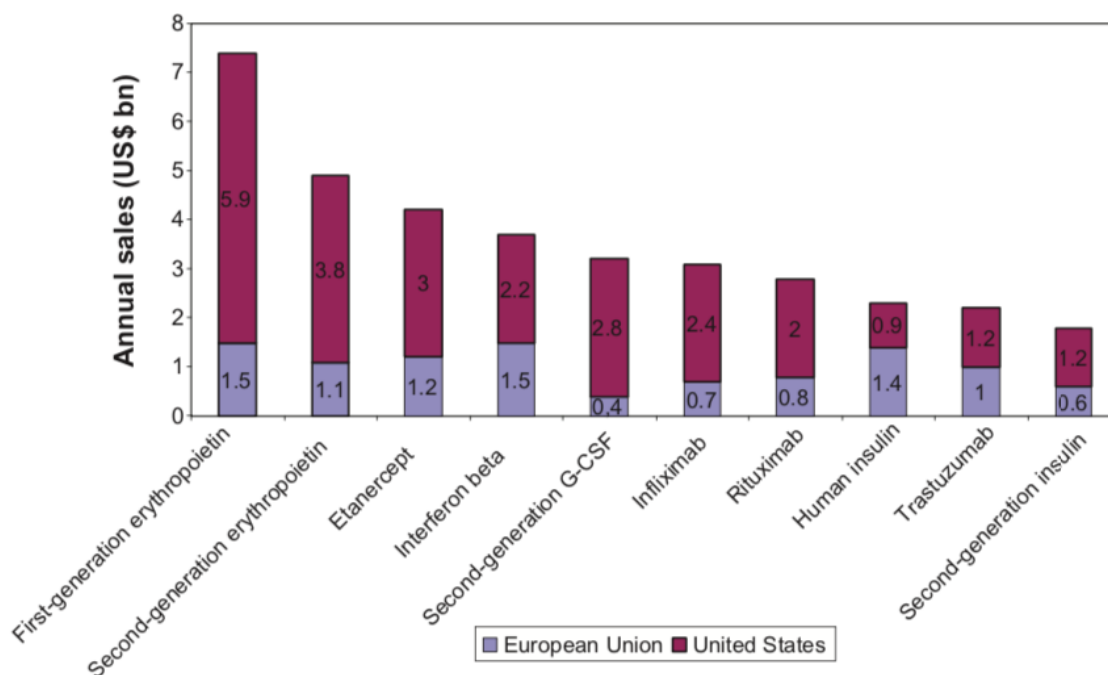
| <b>Biosličan lijek</b> | <b>Datum odobrenja</b> | <b>Izvorni biološki lijek</b> |
|------------------------|------------------------|-------------------------------|
| <b>Zarxio</b>          | ožujak, 2015.          | Neupogen (filgrastim)         |
| <b>Inflectra</b>       | travanj, 2016.         | Remicade (infliksimab)        |
| <b>Erelzi</b>          | kolovoz, 2016.         | Enbrel (etanercept)           |
| <b>Amjevita</b>        | rujan, 2016.           | Humira (adalimumab)           |
| <b>Renflexis</b>       | svibanj, 2017.         | Remicade (infliksimab)        |
| <b>Cyltezo</b>         | kolovoz, 2017.         | Humira (adalimumab)           |
| <b>Mvasi</b>           | rujan, 2017.           | Avastin (bevacizumab)         |
| <b>Ogivri</b>          | prosinac, 2017.        | Herceptin (trastuzumab)       |
| <b>Ixifi</b>           | prosinac, 2017.        | Remicade (infliksimab)        |
| <b>Retacrit</b>        | svibanj, 2018.         | Epogen (epoetin alfa)         |
| <b>Fulphila</b>        | lipanj, 2018.          | Neluasta (pegfilgrastim)      |
| <b>Nivestym</b>        | srpanj, 2018.          | Neupogen (filgrastim)         |
| <b>Hyrimoz</b>         | listopad, 2018.        | Humira (adalimumab)           |
| <b>Udenyca</b>         | studenj, 2018.         | Neulasta (pegfilgrastim)      |
| <b>Truxima</b>         | studenj, 2018.         | Rituxan (rituksimab)          |
| <b>Herzuma</b>         | prosinac, 2018.        | Herceptin (trastuzumab)       |
| <b>Ontruzant</b>       | siječanj, 2019.        | Herceptin (trastuzumab)       |
| <b>Trazimera</b>       | ožujak, 2019.          | Herceptin (trastuzumab)       |
| <b>Eticovo</b>         | travanj, 2019.         | Enbrel (etanercept)           |
| <b>Kanjinti</b>        | lipanj, 2019.          | Herceptin (trastuzumab)       |
| <b>Zirabev</b>         | lipanj, 2019.          | Avastin (bevacizumab)         |
| <b>Ruxience</b>        | srpanj, 2019.          | Rituxan (rituksimab)          |
| <b>Hadlima</b>         | srpanj, 2019.          | Humira (adalimumab)           |
| <b>Ziextenzo</b>       | studenj, 2019.         | Neluasta (pegfilgrastim)      |
| <b>Abrilada</b>        | studenj 2019.          | Humira (adalimumab)           |
| <b>Avsola</b>          | prosinac, 2019.        | Remicade (infliksimab)        |

Svakako je potrebno napraviti ispitivanje zamjene gdje će se pokazati kako rizik u okviru sigurnosti ili djelotvornosti za biološki lijek, koji je administriran više od jednog puta nekom pacijentu, tijekom promjene ili prelaska između biološkog i biosličnog lijeka, nije veći od rizika korištenja izvornog biološkog lijeka bez takve promjene ili prelaska na bioslični lijek. [14]

#### 1.6. Ekonomski aspekt biosličnih lijekova

Regulatorni okvir biosličnih lijekova omogućio im je postizanje niže cijene na tržištu bez potrebe za kompromisom u vidu kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti. [3] Razvoj biosličnih lijekova traje od šest do devet godina te

proizvođači moraju provesti barem jedno kliničko ispitivanje čime je u razvoj potrebno uložiti od 10 do 40 milijuna eura. Zbog toga, cijene biosličnih lijekova ne mogu se uspoređivati s cijenama generičkih lijekova koje mogu biti i do 80% niže od njihovih izvornih bioloških lijekova. Biosličan lijek može smanjiti cijenu liječenja za 15% do 30%. No, kada uzmemo u obzir da se cijene bioloških lijekova kreću u milijardama svako smanjenje cijene postaje značajno. Procjena godišnje uštede liječenja s biosličnim lijekovima iznosi 1,6 milijardi eura u Europskoj uniji. [21]



**Slika 2.** Zarada od deset najprodavanijih bioloških lijekova 2006. godine

### 1.7. Bioslični lijekovi u Republici Hrvatskoj

Gotovo svi bioslični lijekovi trenutno odobreni u Republici Hrvatskoj odobreni su centraliziranim postupkom davanja odobrenja. Odnosno, ocjenu o njihovoj

biosličnosti provela je Europska agencija za lijekove (EMA), dok im je Europska komisija dala odobrenje.

U Republici Hrvatskoj se biosličan lijek i izvorni biološki lijek mogu međusobno zamjenjivati uz nadzor liječnika. Liječnik odlučuje o prikladnosti zamjene lijeka za pojedinog pacijenta te ga o tome treba obavijestiti i pratiti njegovo stanje kao i ishode liječenja. Izravna zamjenjivost odnosno zamjenjivost na razini ljekarne nije dozvoljena za bioslične lijekove. [22]

## **2. CILJ RADA**

Cilj istraživanja u ovom radu je pokazati međusobnu zamjenjivost biosličnih lijekova kroz analizu ispitivanja zamjene izvornih bioloških s biosličnim lijekovima te doći do zaključka kako zamjena utječe na njihovu djelotvornost i sigurnost. Analiza podataka biti će izvršena prema sljedećem procesu:

1. Analiza djelotvornosti biosličnog lijeka nakon zamjene.
2. Analiza sigurnosti biosličnog lijeka nakon zamjene s obzirom na učestalost štetnih događaja u skupinama koje su podvrgnute zamjeni i onima koje nisu.
3. Analiza imunogeničnosti nakon zamjene prema postotku pacijenata koji su pozitivni na protutijela na lijek.
4. Analiza slučajeva u kojima je došlo pacijentovog prestanka s terapijom tijekom ispitivanja.
5. Navesti prednosti proizvodnje biosličnih lijekova za pacijente i zdravstveni sustav.

### 3. MATERIJALI I METODE

Istraživanje je provedeno pomoću PubMed-a do 1. svibnja 2020. godine. Pretraživanje je napravljeno s ciljem da se pronađu klinička ispitivanja koje govore o djelotvornosti, sigurnosti i imunogeničnosti između izvornih bioloških i biosličnih lijekova ili između dva bioslična lijeka. Za pretragu su korišteni sljedeći pretraživački nizovi: ((bioslimilars ILI similar biotherapeutic product" ILI „similar biological medicinal product" ILI „follow-on biologic" ILI „biosimilar pharmaceuticals") I („switch" ILI „switched" ILI „switching" ILI „interchange" ILI „interchanged" ILI „interchangeability") I („adalimumab" ILI „infliximab" ILI „rituximab" ILI „etanercept").

Postojalo je više kriterija za odabir radova. Odabrani su samo oni radovi koji su sadržavali klinička ispitivanja i koji su bili dostupni u cijelosti. Prilikom odabira je bilo važno da je u ispitivanju napravljena barem jedna zamjena referentnog biološkog lijeka biosličnim ili obrnuto ili da je provedena barem jedna zamjena između dva bioslična lijeka. Zbog ograničavajućeg broja referenci za diplomski rad, uključena su ispitivanja objavljena nakon 2016. godine.

Pregledana su i poglavlja literature u sistematiziranim pregledima literature povezanim s biosličnosti i zamjenjivosti kako bi se našli potencijalno relevantni članci.

Od pregledanih ispitivanja zamjene koje su zadovoljile ranije navedene kriterije izbačena su ispitivanja koja nisu uključivala dovoljno podataka o dizajnu ispitivanja, populaciji (broj sudionika, terapijska indikacija), trajanju ili srednjoj vrijednosti trajanja terapije prije zamjene i trajanju praćenja pacijenata nakon zamjene. Prilikom odabira ispitivanja bilo je važno da sadrže



podatke i o parametrima djelotvornosti i o parametrima sigurnosti (štetan događaj).

Podaci dobiveni iz radova prikazani su u tablicama i u grafu. Kategorije u tablicama su indikacija, broj pacijenata koji je podvrgnut zamjeni, trajanje terapije izvornim biološkim lijekom prije zamjene, period praćenja nakon zamjene, djelotvornost, sigurnost i imunogeničnost (pacijenti pozitivni na protutijela na lijek). Napravljeno je pet tablica za šest različitih bioloških lijekova. Po jedna tablica napravljena je za adalimumab, etanercept, rituksimab i infliksimab, dok su u jednoj objedinjeni podaci dobiveni iz kliničkih ispitivanja za dva biološka lijeka, inzulin glargin i epoetin alfa. Grafički je prikazan postotak pacijenata koji je prestao s terapijom tijekom ispitivanja za radove u kojima su ti podaci bili navedeni. Nije provedena meta-analiza s obzirom na heterogenost u dizajnu ispitivanja, populaciji i metodama analize.

## 4. REZULTATI

Pomoću PubMeda je pronađeno ukupno 47 cjelovitih članaka u kojima je bila prisutna barem jedna zamjena. Iz literature u sistematiziranim pregledima izdvojeno je 19 radova. Nakon uklanjanja duplikata i procjene cjelovitosti podataka u radovima, odabrana su 22 klinička ispitivanja u kojima je u provedena zamjena izvornog biološkog s biosličnim lijekom. [23-44] U 19 članaka opisana su kontrolirana randomizirana klinička ispitivanja. [23, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 39, 40, 41, 42, 43, 44] Jedanaest od tih ispitivanja uključuju i proširenja u kojima su svi pacijenti obavješteni na kojoj su vrsti terapije (open-label ispitivanje). [23, 27, 31, 32, 33, 34, 39, 41, 42, 43, 44] Tri ispitivanja su promatračka prospektivna ispitivanja. [26, 37, 38]

Relativna frekvencija stvaranja protutijela na lijek nakon zamjene prijavljena je u 16 ispitivanja. [24, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 36, 40, 41, 42, 43, 44] Neutralizirajuća protutijela spomenuta su u deset ispitivanja. [25, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 35, 40, 42, 44]

Od 22 izdvojena klinička ispitivanja, četiri su provedena za monoklonsko protutijelo adalimumab [23-26], tri za fuzijski protein etanercept [27-29], dva za monoklonsko protutijelo rituksimab [30, 31], jedanaest za monoklonsko protutijelo infliksimab [32 – 42] te po jedno za inzulin glargin [43] i za epoetin alfa [44].

### 4.1. Ispitivanja zamjene za adalimumab

Od ukupno četiri ispitivanja, tri su kontrolirana randomizirana klinička ispitivanja. [24, 25] Od toga jedno uključuje i proširenje u kojemu su svi pacijenti obavješteni o vrsti terapije (open-label). [23] Jedno ispitivanje je

prospektivno promatračko kohortno ispitivanje. [26] U dva ispitivanja sudjelovali su pacijenti oboljeli od reumatoidnog artritisa, [23, 24] u jednom pacijenti oboljeli od upalne bolesti crijeva, [26] a u jednom pacijenti oboljeli od kronične plak psorijaze. [25] Podaci dobiveni u ispitivanjima nalaze se u tablici 3.

#### 4.1.1. Usporedba kliničke djelotvornosti adalimumaba s njegovim biosličnim lijekovima

Sva četiri ispitivanja su uključivala usporedbu djelotvornosti između pacijenata koji su ostali na terapiji izvornim biološkim i/ili biosličnim lijekom te pacijenata koji su bili podvrgnuti zamjeni biosličnim lijekom. [23-26] Tri ispitivanja uključivala su i usporedbu djelotvornosti prije i nakon zamjene. [23-25] Jedno ispitivanje uključivalo je i statističku analizu aktivnosti bolesti i ishoda između skupine pacijenata koji su ostali na istoj terapiji te skupine pacijenata koja je bila podvrgnuta zamjeni. Pokazano je kako nema statistički značajne razlike u djelotvornosti između skupina ( $P \geq 0.05$ ). [26] U preostala tri ispitivanja pokazano je kako odgovor na terapiju između skupina ostao sličan, ali nije napravljena statistička analiza. [23-25]

#### 4.1.2. Usporedba sigurnosti i imunogeničnosti adalimumaba s njegovim biosličnim lijekovima

U sva četiri ispitivanja prijavljen je sličan sigurnosni profil između skupina koje su podvrgnute zamjeni i onih koje nisu. Postotak pacijenata koji je doživio barem jedan štetan događaj u rasponu je od 32,2% do 78,3% te je ostao sličan među skupinama. Postotak pacijenata koji su prijavili ozbiljan štetni događaj u rasponu je od 1,4% do 9,0% te je ostao sličan među skupinama

koje su povrgnute zamjeni i onima koje nisu. U jednom je ispitivanju prijavljen jedan smrtni ishod za koji se smatra da nije povezan s terapijom. [25]

Najčešće prijavljivani štetni događaji tijekom terapije su nazofaringitis, latentna tuberkuloza, bronhitis, infekcija mokraćnih puteva, bol u kralježnici te glavobolje. Neki od ozbiljnijih štetnih događaja su upala pluća, pijelonefritis, gripa te salmoneloza. [23-25]

U dva ispitivanja prikazan je postotak pacijenata koji su bili pozitivni na protutijela na lijek nakon zamjene te je on bio u rasponu od 2% do 94,1% i sličan među skupinama. [24, 25] U dva je ispitivanja navedeno kako je kod pacijenata koji su razvili protutijela na lijek uočena niža koncentracija lijeka u serumu. [23, 25] U jednom je ispitivanju prikazan i postotak pacijenata koji su bili pozitivni na barem jedno neutralizirajuće protutijelo na lijek te je on bio u rasponu 58,4% do 63,0% odnosno ostao je sličan među skupinama. [25]

**Tablica 3.** Podaci dobiveni u ispitivanjima zamjene za adalimumab

| Referenca                     | Indikacija (broj pacijenata)      | Biosličan lijek (broj pacijenata) | Trajanje terapije prije zamjene | Praćenje nakon zamjene                                                                                                     | Djelotvornost                                                                                                                                           | Sigurnost                                                                                                                                                                                                                                               | Imunogeničnost                                                                                                                                    |
|-------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Adalimumab (ADA)              |                                   |                                   |                                 |                                                                                                                            |                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                   |
| Cohen et al. (2018.) [23]     | Reumatoidni artritis (N = 295)    | BI 695501 (n = 147)               | 24 tjedna                       | 34 tjedna (studija je uključivala i pacijente koji su ostali na terapiji izvornim ili biosličnim lijekom SB5, bez zamjene) | Odgovor na terapiju ostao je sličan u sve tri skupine. (BI 695501/BI 695501, ADA/ADA, ADA/BI 695501) Prikazano grafički u radu.                         | Postotak pacijenata koji je doživio barem jedan štetni događaj zbog terapije lijekom ostao je sličan u sve tri skupine. (oko 10%) Nema smrtnih ishoda.                                                                                                  | Zamjena originatora (ADA) s biosličnim lijekom (BI 695501) nije značajno utjecala na stvaranje protutijela na lijek.                              |
| Weinblatt et al. (2018.) [24] | Reumatoidni artritis (N = 254)    | SB5 (n = 125)                     | 24 tjedna                       | 28 tjedna (studija je uključivala i pacijente koji su ostali na terapiji izvornim ili biosličnim lijekom SB5, bez zamjene) | Zamjena nije utjecala na razinu odgovora na lijek, analiza drugih parametara pokazala je slične trendove u sve tri skupine za vrijeme trajanja studije. | Postotak pacijenata koji je doživio barem jedan štetan događaj povezan s terapijom iznosi oko 35% za sve tri skupine. Ozbiljni štetni događaji pojavili su se u sve tri skupine: SB5/SB5 (2,4%), ADA/SB5 (3,2%) te ADA/ADA (3,1%). Nema smrtnih ishoda. | Postotak pacijenata koji su stvorili protutijela na lijek bio je podjednak u svim skupinama. ADA/SB5 vs ADA/ADA: 16,8% vs 18,3%.                  |
| Hercogová et al. (2020.) [25] | Kronična plak psorijaza (N = 202) | MSB11022 (n = 101)                | 16 tjedana                      | 50 tjedana (studija je uključivala i pacijente koji su ostali na terapiji izvornim ili biosličnim lijekom, bez zamjene)    | Dokazana je klinički podjednaka djelotvornost u sve tri skupine. (ADA/ADA, ADA/MSB1102 i MSB11022/MSB11022)                                             | ADA/ADA vs ADA/MSB1102 vs MSB11022/MSB11022: Postotak pacijenata koji je doživio barem jedan štetni događaj povezan s terapijom: 77,3% vs 75,2% vs 78,3%. Prijavljen jedan smrtni ishod u skupini ADA/ADA.                                              | ADA/ADA vs ADA/MSB1102 vs MSB11022/MSB11022: barem jedno pozitivno neutralizirajuće protutijelo na lijek kod pacijenata: 63,0% vs 61,4% vs 58,4%. |

|                           |                                 |              |                            |                                                                                                          |                                                                                      |                                                                                                                                                     |                                                                                                  |
|---------------------------|---------------------------------|--------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lukas et al. (2020.) [26] | Upalna bolest crijeva (N = 186) | SB5 (n = 93) | 3 godine, srednje trajanje | 10 tjedana (studija je uključivala i pacijente koji su ostali na terapiji izvornim lijekom, bez zamjene) | Dokazana je statistički podjednaka djelotvornost u obje skupine (ADA/ADA i ADA/SB5). | ADA/ADA vs ADA/SB5: pacijenti koji su prijavili bol prilikom administracije: 14 vs 49 pacijenata (drugi način administracije). Nema smrtnih ishoda. | Po dva pacijenta iz svake skupine (ADA/ADA i ADA/SB5) su bila pozitivna na protutijela na lijek. |
|---------------------------|---------------------------------|--------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|

## 4.2. Ispitivanja zamjene za etanercept

Sva tri izdvojena ispitivanja zamjene za etanercept su kontrolirana randomizirana klinička ispitivanja. [27-29] Od toga jedno uključuje i proširenje u kojemu su svi pacijenti obavješteni o vrsti terapije (open-label). [27] U sva tri ispitivanja sudjelovali su pacijenti oboljeli od reumatoidnog artritisa. [27-29] Podaci dobiveni u ispitivanjima organizirani su u tablici 4.

### 4.2.1. Usporedba kliničke djelotvornosti etanercepta s njegovim biosličnim lijekovima

Sva tri ispitivanja su uključivala usporedbu djelotvornosti između pacijenata koji su ostali na terapiji biosličnim lijekom te pacijenata koji su bili podvrgnuti zamjeni biosličnim lijekom. Ispitivanja su uključivala i usporedbu djelotvornosti prije i nakon zamjene. Ni u jednom ispitivanju nije provedena statistička analiza aktivnosti bolesti i ishoda između skupine pacijenata koji su ostali na istoj terapiji te skupine pacijenata koja je bila podvrgnuta zamjeni. U sva tri ispitivanja pokazana je slična razina odgovora na terapiju između skupina. [27-29]

### 4.2.2. Usporedba sigurnosti i imunogeničnosti etanercepta s njegovim biosličnim lijekovima

U sva tri ispitivanja pokazan je sličan sigurnosni profil između skupina koje su podvrgnute zamjeni i onih koje nisu. Postotak pacijenata koji je doživio barem jedan štetan događaj bio je u rasponu od 38,0% do 70,5% te je ostao sličan među skupinama. Postotak pacijenata koji su prijavili ozbiljan štetan događaj bio je u rasponu od 1,7% do 10,3% te je ostao sličan među skupinama. [27-29] U jednom je ispitivanju prijavljen jedan smrtni ishod u skupini koja nije

podvrgnuta zamjeni. Uzrok smrti bio je tumor na jetri za koji se smatra da je povezan s terapijom. [27]

Najčešće prijavljivani štetni događaji tijekom terapije su infekcija gornjih dišnih puteva, nazofaringitis, infekcija mokraćnih puteva, povećanje koncentracije alanin aminotransferaze te glavobolje. [27-29] U jednom ispitivanju prijavljen je veći broj pacijenata u skupini koja je podvrgnuta zamjeni koji su dobili reakciju na mjestu ubrizgavanja lijeka. [28]

U sva tri ispitivanja prijavljen je postotak pacijenata koji su bili pozitivni na protutijela na lijek te je on bio u rasponu od 1,3% do 4,2%. Nije bilo klinički značajne razlike u postotku pacijenata koji su bili pozitivni na protutijela na lijek. [27-29] Dva su ispitivanja sadržavala podatke o pacijentima koji su bili pozitivni na neutralizirajuća protutijela. [28, 29] U jednom je ispitivanju prijavljeno kako su četiri pacijenta iz skupine koja nije podvrgnuta zamjeni bila pozitivna na neutralizirajuća protutijela. [28] U drugom je prijavljeno kako nije bilo pacijenata pozitivnih na neutralizirajuća protutijela nakon zamjene. [29] Ni u jednom ispitivanju nije navedeno da je stvaranje protutijela na lijek utjecalo na niže koncentracije lijeka u serumu pacijenata.



**Tablica 4.** Podaci dobiveni u ispitivanjima zamjene za etanercept

| Referenca                    | Indikacija (broj pacijenata)   | Biosličan lijek (broj pacijenata) | Trajanje terapije prije zamjene | Pracjenje nakon zamjene                                                                                    | Djelotvornost                                                                                                                                                                 | Sigurnost                                                                                                                                                                               | Imunogeničnost                                                                                       |
|------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Etanercept (ETN)             |                                |                                   |                                 |                                                                                                            |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                         |                                                                                                      |
| Emery et al. (2017.) [27]    | Reumatoidni artritis (N = 245) | SB4 (n = 119)                     | 52 tjedna                       | 48 tjedana (studija je uključivala i pacijente koji su ostali na terapiji biosličnim lijekom, bez zamjene) | Razina odgovora na lijek je ostala slična od 52. do 100. tjedna. Analiza drugih parametara djelotvornosti pokazuje podjednake rezultate u među skupinama. (ETN/SB4 i SB4/SB4) | Nakon zamjene nije došlo do povećanja štetnih događaja po skupinama. Prijavljen je jedan smrtni ishod u SB4/SB4 skupini (karcinom jetre).                                               | Po jedan pacijent iz obje skupine razvio je ne-neutralizirajuća protutijela na lijek.                |
| Jaworski et al. (2019.) [28] | Reumatoidni artritis (N = 341) | GP2015 (n = 166)                  | 24 tjedna                       | 24 tjedna (studija je uključivala i pacijente koji su ostali na terapiji biosličnim lijekom, bez zamjene)  | Razina odgovora na lijek između dvije skupine (GP2015/GP2015 i ETN/GP2015) je ostala slična do 48 tjedna.                                                                     | GP2015/GP2015 vs ETN/GP2015: štetni događaji povezani s terapijom: 13,1% vs 11,4%. 3,6% pacijenata u skupini ETN/ETN SDZ imalo je reakciju na mjestu ubrizgavanja. Nema smrtnih ishoda. | Postotak pacijenata koji je razvio protutijela na lijek ostao je malen u obje skupine (< 3%).        |
| Park et al. (2019.) [29]     | Reumatoidni artritis (N = 148) | LBEC0101 (n = 78)                 | 52 tjedna                       | 48 tjedana (studija je uključivala i pacijente koji su ostali na terapiji biosličnim lijekom, bez zamjene) | Razina odgovora na lijek povećala se u obje skupine (LBEC0101 i ETN) tijekom 52 tjedna te je ostala slična za dvije skupine nakon zamjene (LBEC0101/LBEC0101 i ETN/LBEC0101). | LBEC0101/LBEC0101 vs ETN/LBEC0101: reakcija na mjestu ubrizgavanja: 6,4% vs 1,4%. Nema smrtnih ishoda.                                                                                  | Po jedan pacijent iz obje skupine (LBEC0101/LBEC0101 i ETN/LBEC0101) je razvio protutijela na lijek. |

#### 4.3. Ispitivanja zamjene za rituksimab

Oba izdvojena ispitivanja zamjene za rituksimab su kontrolirana randomizirana klinička ispitivanja. [30, 31] Od toga jedno uključuje i proširenje u kojemu su svi pacijenti obavješteni o vrsti terapije (open-label). [31] U oba ispitivanja sudjelovali su pacijenti oboljeli od reumatoidnog artritisa. [30, 31] Podaci dobiveni u ispitivanjima organizirani su u tablici 5.

##### 4.3.1. Usporedba kliničke djelotvornosti rituksimaba s njegovim biosličnim lijekovima

Jedno ispitivanje je uključivalo usporedbu između skupine koja je podvrgnuta zamjeni i skupine koja je ostala na terapiji biosličnim lijekom. [30] Drugo ispitivanje uključivalo je četiri skupine: skupinu koja je ostala na terapiji biosličnim lijekom, skupinu koja je ostala na terapiji izvornim američkim biološkim lijekom, skupinu koja je ostala na terapiji izvornim biološkim europskim biološkim lijekom te skupinu koja je podvrgnuta zamjeni s izvornog američkog biološkog lijeka na biosličan lijek. Prilikom izrade tablice, promatrani su podaci za dvije skupine: skupinu koja je ostala na terapiji izvornim američkim biološkim lijekom te skupinu koja je podvrgnuta zamjeni s izvornog američkog biološkog lijeka na biosličan lijek. [31] U jednom ispitivanju provedena je statistička analiza aktivnosti bolesti i ishoda između skupine pacijenata koji su ostali na istoj terapiji te skupine pacijenata koja je bila podvrgnuta zamjeni te je pokazano kako nema statistički značajne razlike između dvije promatrane skupine ( $P \geq 0.05$ ). [30] U oba ispitivanja pokazano je kako su svi parametri djelotvornosti slični među skupinama. [30, 31]

#### 4.3.2. Usporedba sigurnosti i imunogeničnosti rituksimaba s njegovim biosličnim lijekovima

Oba ispitivanja pokazala su sličan sigurnosni profil među skupinama. Postotak pacijenata koji su prijavili barem jedan štetan događaj bio je u rasponu od 20,0% do 41,9%. Postotak pacijenata koji su prijavili ozbiljan štetni događaj bio je u rasponu od 1,6% do 5%. Nije bilo klinički značajne razlike u broju prijavljenih štetnih događaja među skupinama. Nije bilo smrtnih ishoda ni u jednom od dva ispitivanja. [30, 31]

Najčešće prijavljivani štetni događaji tijekom terapije su infekcija gornjih dišnih puteva, infekcija mokraćnih puteva te gastroenteritis. [30] Prijavljeni su i neki ozbiljni štetni događaji i to po jedan slučaj osteoartritisa i anemije, te pet slučajeva leukopenije. [30, 31]

U oba je ispitivanja prijavljen postotak pacijenata pozitivnih na protutijela na lijek te je on bio u rasponu od 3,1% do 15,0%. U jednom je ispitivanju prijavljeno kako nije bilo novih pozitivnih pacijenata nakon zamjene. [30] U drugom ispitivanju postoji značajna razlika između skupina, no navedeno je kako se većinom radi o pacijentima koji su na protutijela bili pozitivni i prije zamjene. [31] Oba ispitivanja sadrže podatke o pacijentima pozitivnim na neutralizirajuća protutijela. Po jedan pacijent je u svakom ispitivanju bio pozitivan na neutralizirajuća protutijela te su oba pacijenta bila u skupinama koje nisu bile podvrgnute zamjeni. Nije navedeno da je stvaranje protutijela na lijek utjecalo na niže koncentracije lijeka u serumu pacijenata. [30, 31]

**Tablica 5.** Podaci dobiveni u ispitivanjima zamjene za rituksimab

| Referenca                         | Indikacija<br>(broj<br>pacijenata)   | Biosličan<br>lijek (broj<br>pacijenata) | Trajanje<br>terapije<br>prije<br>zamjene | Praćenje nakon<br>zamjene                                                                                                                 | Djelotvornost                                                                                                                                          | Sigurnost                                                                                                                                                                                                                                             | Imunogeničnost                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rituksimab (RTX)                  |                                      |                                         |                                          |                                                                                                                                           |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                        |
| Park et al.<br>(2017.)<br>[30]    | Reumatoidni<br>artritis<br>(N = 87)  | CT-P10<br>(n = 29)                      | ≥72<br>tjedna                            | 56 tjedana<br>(studija je<br>uključivala i<br>pacijente koji su<br>ostali na terapiji<br>biosličnim<br>lijekom, bez<br>zamjene)           | Svi su parametri<br>djelotvornosti slični<br>(CT-P10/CT-P10 i<br>RTX/CT-P10) te ne<br>postoji statistički<br>značajna razlika<br>između dvije skupine. | CT-P10/CT-P10 vs<br>RTX/CT-P10: Postotak<br>pacijenata koji je<br>doživio barem jedan<br>štetan događaj tijekom<br>terapije: 23,7% vs<br>20,0%. Po jedan<br>pacijent iz svake grupe<br>je doživio ozbiljan<br>štetan događaj.<br>Nema smrtnih ishoda. | CT-P10/CT-P10 vs<br>RTX/CT-P10: postotak<br>pacijenata pozitivnih na<br>protutijela: 13,2% vs<br>15,0%, (svi pozitivni i<br>prije zamjene)                             |
| Shim et<br>al.<br>(2019.)<br>[31] | Reumatoidni<br>artritis<br>(N = 134) | CT-P10<br>(n = 62)                      | 48<br>tjedana                            | 24 tjedna<br>(studija je<br>uključivala i<br>pacijente koji su<br>ostali na terapiji<br>izvornim<br>biološkim<br>lijekom, bez<br>zamjene) | Svi su parametri<br>djelotvornosti slični<br>za dvije promatrane<br>skupine (US-RTX/US-<br>RTX<br>i US-RTX/CT-P10).                                    | US-RTX/US-RTX vs<br>US-RTX/CT-P10:<br>Postotak pacijenata<br>koji je doživio barem<br>jedan štetan događaj<br>tijekom terapije:<br>32,8% vs 41,9%.<br>Nema smrtnih ishoda.                                                                            | US-RTX/US-RTX vs US-<br>RTX/CT-P10: postotak<br>pacijenata pozitivnih na<br>protutijela: 3,1% vs<br>12,9% (većina testiranih<br>je bila pozitivna prije i<br>zamjene). |

#### 4.4. Ispitivanja zamjene za infliksimab

Od ukupno jedanaest izdvojenih ispitivanja zamjene za infliksimab, devet ispitivanja su kontrolirana randomizirana klinička ispitivanja. [32-42] Od toga šest uključuju i proširenje u kojemu su svi pacijenti obavješteni o vrsti terapije (open-label). [32, 33, 34, 39, 41, 42] Dva ispitivanja su prospektivna promatračka ispitivanja. [37, 38] U pet ispitivanja sudjelovali su pacijenti oboljeli od reumatoidnog artritisa [32, 34, 35, 40, 42], tri ispitivanja provedena su na pacijentima oboljelim od upalnih bolesti crijeva [37, 38, 39], u dva ispitivanja sudjelovali su pacijenti s raznim dijagnozama (reumatoidni artritis, upalne bolesti crijeva, kronična plak psorijaza, psorijatični artritis, spondiloartritis) [36, 41] te je su u jednom ispitivanju sudjelovali pacijenti oboljeli od ankilozatnog spondilitisa. [33] Podaci dobiveni u ispitivanjima organizirani su u tablici 6.

##### 4.4.1. Usporedba kliničke djelotvornosti infliksimaba s njegovim biosličnim lijekovima

Devet ispitivanja je uključivalo usporedbu između skupine koja je podvrgnuta zamjeni i skupine koja je ostala na terapiji biosličnim lijekom i/ili izvornim biološkim lijekom, bez zamjene. Ista ispitivanja su sadržavala i usporedbu parametara prije i nakon zamjene. [32, 33, 34, 35, 36, 39, 40, 41, 42] Dva se ispitivanja temelje isključivo na usporedbi parametara prije i nakon zamjene. [37, 38] Dva ispitivanja sadrže i statističku analizu aktivnosti bolesti i ishoda između skupine pacijenata koji su ostali na istoj terapiji te skupine pacijenata koja je bila podvrgnuta zamjeni. ( $P \geq 0.05$ ) Statistička analiza pokazala je kako nema statistički značajne razlike u parametrima djelotvornosti među skupinama. [37, 42] U ostalim navedenim ispitivanjima pokazano je kako nema klinički značajnih razlika u djelotvornosti između

skupina koje su ostale na terapiji i onih koje su podvrgnute zamjeni. [32 - 42] Također, nema značajnih promjena u djelotvornosti prije i nakon zamjene.

#### 4.4.2. Usporedba sigurnosti i imunogeničnosti infliksimaba s njegovim biosličnim lijekovima

Sva ispitivanja pokazala su sličan sigurnosni profil među skupinama. U četiri ispitivanja pokazana je veća pojava štetnih događaja kod skupine koja je podvrgnuta zamjeni. [32, 33, 34, 37] U jednom od tih ispitivanja statističkom je analizom pokazano kako se ne radi o statistički značajnoj razlici. [37] U randomiziranim kliničkim ispitivanjima nije bilo razlike u pojavi štetnih događaja između skupina koje su ostale na terapiji izvornim biološkim i/ili biosličnim lijekom i skupina koje su podvrgnute zamjeni biosličnim lijekom. Postotak pacijenata koji su prijavili barem jedan štetan događaj je u rasponu od 35,6% do 89,5% te je sličan među skupinama. Postotak pacijenata koji su prijavili ozbiljan štetan događaj u randomiziranim kliničkim ispitivanjima je u rasponu od 0,7 do 12,1% te je ostao sličan među skupinama. [32, 33, 34, 35, 36, 39, 40, 41, 42] Ni u jednom ispitivanju nije prijavljen smrtni ishod. [32 - 42]

Najčešće prijavljivani štetni događaji tijekom terapije su infekcija gornjih i donjih dišnih puteva, infekcija mokraćnih puteva, glavobolja, osip, povišene koncentracije kreatin kinaze u serumu, bol u kralježnici, smanjenje tjelesne težine, vrtoglavica, mučnina te nazofaringitis. Neki od prijavljenih opasnih štetnih događaja su upala pluća, tuberkuloza te maligne bolesti (tumor na mokraćnom mjehuru, tumor na dojci). [32 - 42] U tri ispitivanja bila je veća pojava reakcija na mjestu ubrizgavanja kod skupine koja je podvrgnuta zamjeni. [32, 34, 35]

U sedam randomiziranih kliničkih ispitivanja prikazani su podaci o postotku pacijenata koji su bili pozitivni na protutijela na lijek nakon zamjene. Postotak pacijenata koji su bili pozitivni na protutijela u svim skupinama je u rasponu od 2,2% do 73,4%. Postotak pacijenata pozitivnih protutijela na lijek bio je sličan među skupinama u svih sedam ispitivanja te se nije razlikovao prije i nakon zamjene. [32, 33, 34, 36, 40, 41, 42] Pet randomiziranih kliničkih ispitivanja sadrži podatke o stvaranju neutralizirajućih protutijela. [32, 33, 35, 40, 42] U tri ispitivanja naveden je postotak pacijenata pozitivnih na neutralizirajuća protutijela nakon zamjene. Postotak pacijenata pozitivnih na neutralizirajuća protutijela u svim skupinama nakon zamjene je u rasponu od 14,9% do 89,3% te je ostao sličan među skupinama. [35, 40, 42] U četiri ispitivanja navedeno je kako je većina pacijenata koja je pozitivna na protutijela na lijek također pozitivna i na neutralizirajuća protutijela. [32, 33, 40, 42] U jednom ispitivanju navedeno je kako su pacijenti pozitivni na protutijela imali niže koncentracije lijeka u serumu. Također, pojava protutijela utjecala je i na pojavu hipersenzitivnosti kod pacijenata te iznosi 9,0% za skupinu koja podvrgnuta zamjeni dok je postotak pacijenata za ostale dvije skupine 7,1% i 14,8%. [40]

**Tablica 6.** Podaci dobiveni u ispitivanja zamjene za infliksimab

| Referenca                  | Indikacije (broj pacijenata)      | Biosličan lijek (broj pacijenata) | Trajanje terapije prije zamjene | Praćenje nakon zamjene                                                                                        | Djelotvornost                                                                                               | Sigurnost                                                                                                                                          | Imunogeničnost                                                                                                                                                      |
|----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infliksimab (INX)          |                                   |                                   |                                 |                                                                                                               |                                                                                                             |                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                     |
| Yoo et al. (2016.) [32]    | Reumatoidni artritis (N = 302)    | CT-P13 (n = 144)                  | 54 tjedna                       | 48 tjedna (studija je uključivala i pacijente koji su ostali na terapiji biosličnim lijekom, bez zamjene)     | Razina odgovora na lijek je ostala slična prije i nakon zamjene u obje skupine (CT-P13/CT-P13, INX/CT-P13). | CT-P13/CT-P13 vs INX/CT-P13: Postotak pacijenata koji je doživio barem jedan štetan događaj tijekom terapije: 53,5% vs 53,8%. Nema smrtnih ishoda. | Postotak pacijenata koji je razvio protutijela na lijek bio je sličan među skupinama.                                                                               |
| Park et al. (2016.) [33]   | Ankilozatni spondilitis (N = 174) | CT-P13 (n = 86)                   | 54 tjedna                       | 48 tjedana (studija je uključivala i pacijente koji su ostali na terapiji biosličnim lijekom, bez zamjene)    | Razina odgovora na lijek ostala je slična prije i nakon zamjene u obje skupine (CT-P13/CT-P13, INX/CT-P13). | CT-P13/CT-P13 vs INX/CT-P13: Postotak pacijenata koji je doživio barem jedan štetan događaj tijekom terapije: 22,2% vs 39,3%. Nema smrtnih ishoda. | Pacijenti pozitivni na protutijela na lijek: CT-P13 vs INX: (54. tjedan, prije zamjene): 22,2% vs 26,2%; CT-P13/CT-P13 vs INX/CT-P13 (102. tjedan): 23,3% vs 27,4%. |
| Tanaka et al. (2016.) [34] | Reumatoidni artritis (N = 71)     | CT-P13 (n = 33)                   | 54 tjedna                       | ~ 110 tjedana (studija je uključivala i pacijente koji su ostali na terapiji biosličnim lijekom, bez zamjene) | Nema značajne razlike u parametrima djelotvornosti između dvije skupine (CT-P13/CT-P13 vs INX/CT-P13).      | CT-P13/CT-P13 vs INX/CT-P13: Ozbiljni štetni događaji: 5,3% vs 12,1%. Nema smrtnih ishoda.                                                         | CT-P13/CT-P13 vs INX/CT-P13: Pacijenti pozitivni na protutijela na lijek: 54. tjedan: 28,9% vs 45,5%; 110. tjedan: 11,8% vs 21,7%                                   |



|                                |                                                                                                                           |                  |                                |                                                                                                                        |                                                                                                                                                           |                                                                                                                              |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Smolen et al. (2017.) [35]     | Reumatoidni artritis (N = 195)                                                                                            | SB2 (n = 94)     | 54 tjedna                      | 24 tjedna (studija je uključivala i pacijente koji su ostali na terapiji izvornim ili biosličnim lijekom, bez zamjene) | Aktivnost bolesti nakon 78. tjedna bila je slična u sve tri skupine (SB4/SB4, INX/INX, INX/SB4).                                                          | SB4/SB4 vs INX/INX vs INX/SB4: Pacijenti pozitivni na protutijela na lijek: 14,1% vs 14,9% vs 14,6%.                         |
| Jørgensen et al. (2017.) [36]  | Reumatoidni artritis, upalne bolesti crijeva, kronična plak psorijaza, psorijatični artritis, spondiloartritis. (N = 482) | CT-P13 (n = 241) | Srednja vrijednost: 6,8 godina | 52 tjedna (studija je uključivala i pacijente koji su ostali na terapiji izvornim lijekom, bez zamjene)                | INX/INX vs INX/CT-P13: pogoršanje bolesti: 26,0% vs 30,0% (nije statistički značajna razlika); remisija bolest: 61,0% vs 61,0%.                           | INX/INX vs INX/CT-P13: Pacijenti pozitivni na protutijela na lijek nakon zamjene: 7,0% vs 8,0%.                              |
| Ratnakumar et al. (2018.) [37] | Upalna bolest crijeva (N = 210)                                                                                           | CT-P13 (n = 191) | 12 mjeseci                     | 12 mjeseci (studija je uključivala i pacijente koji su ostali na terapiji izvornim lijekom, bez zamjene)               | INX/INX vs INX/CT-P13: remisija bolesti: 47,4% vs 58,1%; pacijenti koji odgovaraju na terapiju, ali još nije postignuta remisija bolesti: 10,5% vs 12,6%. | Postotak pacijenata koji su razvili protutijela na lijek prije zamjene iznosio je 72,9%. Nisu navedeni podaci nakon zamjene. |
| Veloz et al. (2018.) [38]      | Upalna bolest crijeva (N = 167)                                                                                           | CT-P13 (n = 167) | Nije navedeno.                 | 12 mjeseci                                                                                                             | Remisija bolesti 12 mjeseci nakon zamjene iznosila je 67,2% kod pacijenata s Chronovom bolesti, a 74,5% kod pacijenata s ulceroznim kolitisom.            | Nije navedeno.                                                                                                               |

|                           |                                                                                                                          |                                          |                                                                                         |                                                                                                                                                    |                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Strik et al. (2018.) [39] | Upalna bolest crijeva (N = 118)                                                                                          | CT-P13 (n = 118)                         | > 30 tjedana                                                                            | 16 tjedana                                                                                                                                         | Parametri učinkovitosti ostali su slični prije i nakon zamjene.                                                                  | Prijavljeno je ukupno 250 štetnih događaja, od toga je 64 povezano s bolestima te 5 ozbiljnih štetnih događaja. Nema smrtnih ishoda.                                                                                   | Postotak pacijenata koji je bio pozitivan na protutijela na lijek iznosio je 4% prije te nakon zamjene.                                                                                     |
| Alten et al. (2019.) [40] | Reumatoidni artritis (N = 286)                                                                                           | PF-06438179/GP1111 (PF-SZ-INX) (n = 143) | 30 tjedana                                                                              | 24 tjedna (studija je uključivala i pacijente koji su ostali na terapiji izvornim ili biosličnom lijeku, bez zamjene)                              | Razina odgovora na lijek ostala je slična u sve tri skupine prije i nakon zamjene (PF-SZ-IFX/IFX, PF-SZ-INX/INX i INX/IFX/IFX).  | PF-SZ-IFX/IFX vs INX/INX vs INX/IFX/IFX: Postotak pacijenata koji je doživio barem jedan štetan događaj tijekom terapije: 11,4%, vs 14,0% vs 11,2%; ozbiljni štetni događaji: 0,7% vs 3,5% vs 0%. Nema smrtnih ishoda. | PF-SZ-IFX/IFX vs INX/INX vs INX/IFX/IFX: Postotak pacijenata koji je bio pozitivan na protutijela na lijek: 39,6% vs 42,0% vs 46,9%; neutralizirajuća protutijela: 30,3% vs 31,5% vs 34,3%. |
| Goll et al. (2019.) [41]  | Reumatoidni artritis, upalne bolesti crijeva, kronična plak psorijaza, psorijatični artritis, spondiloartritis (N = 380) | CT-P13 (n = 183)                         | 52 tjedna                                                                               | 26 tjedana (studija je uključivala i pacijente koji su ostali na terapiji biosličnim lijekom, bez zamjene)                                         | CT-P13/CT-P13 vs INX/CT-P13: klinička remisija bolesti: 61,1% vs 67,6%; pogoršanje bolesti: 16,8% vs 11,6%.                      | CT-P13/CT-P13 vs INX/CT-P13: Postotak pacijenata koji je doživio barem jedan štetan događaj tijekom terapije: 44% vs 40%. Nema smrtnih ishoda.                                                                         | CT-P13/CT-P13 vs INX/CT-P13: Postotak pacijenata koji je bio pozitivan na protutijela na lijek: 2,5% vs 2,2%.                                                                               |
| Cohen et al. (2020.) [42] | Reumatoidni artritis (N = 650)                                                                                           | PF-06438179/GP1111 (PF-SZ-INX) (n = 650) | 2 grupe: jedna grupa je bila na terapiji izvornim lijekom 30 tjedana, a druga 54 tjedna | 2 zamjene: jedna grupa 48 tjedana, druga 24 tjedna (studija je uključivala i pacijente koji su ostali na terapiji biosličnim lijekom, bez zamjene) | Razina odgovora na lijek bila je slična u sve tri skupine (PF-SZ-INX/IFX, PF-SZ-INX/INX, zamjena 30. tjedan, zamjena 54. tjedan) | PF-SZ-INX/IFX vs zamjena 30. tjedan vs zamjena 54. tjedan: Postotak pacijenata koji je doživio barem jedan štetan događaj tijekom terapije: 28,9% vs 29,4% vs 30,2%.                                                   | PF-SZ-INX/IFX vs zamjena 30. tjedan vs zamjena 54. tjedan: Postotak pacijenata koji je bio pozitivan na protutijela na lijek: 47,0% vs 57,1% vs 52,4%.                                      |

#### 4.5. Ispitivanja zamjene za druge biološke lijekove

Dva izdvojena ispitivanja provedena za inzulin glargin i epoetin alfa su kontrolirana randomizirana klinička ispitivanja te su svi pacijenti obavješteni o vrsti terapije (open-label). Ispitivanje za inzulin glargin provedeno je na pacijentima oboljelima od dijabetesa tipa I, dok je ispitivanje za epoetin alfa provedeno na pacijentima na dijalizi kojima je dijagnosticirana anemija. [43, 44]

##### 4.5.1. Usporedba kliničke djelotvornosti inzulin glargina i epoetina alfa s njihovim biosličnim lijekovima

U oba ispitivanja pokazana je slična djelotvornost u skupinama koje su kroz cijelo vrijeme ispitivanja bile na terapiji izvornim biološkim lijekovima te skupinama koje su bile podvrgnute zamjeni. Dnevna doza biosličnog inzulin glargina bila je nešto manja od izvornog biološkog lijeka, no razlika se ne smatra klinički značajnom. [43, 44]

Oba ispitivanja sadrže i statističku analizu aktivnosti bolesti i ishoda između skupine pacijenata koji su ostali na terapiji izvornim biološkim lijekom te skupine pacijenata koja je bila podvrgnuta zamjeni. Za izvorni biološki i bioslični inzulin glargin je pokazano kako nema statistički značajne razlike u gotovo svim parametrima djelotvornosti. ( $P \geq 0.05$ ) No, zbog male razlike u dnevnoj dozi biosličnog inzulin glargina postoji statistički značajna razlika u dozi inzulina davanoj prije obroka. Ona se ne smatra klinički značajnom. [43] Za izvorni biološki i bioslični epoetin alfa pokazano je kako nema statistički značajne razlike u parametrima djelotvornosti za dvije skupine. ( $P \geq 0.05$ ) [44]

#### 4.5.2. Usporedba sigurnosti i imunogeničnosti inzulin glargina i epoetina alfa s njihovim biosličnim lijekovima

U oba ispitivanja pokazani su slični sigurnosni profili između izvornih bioloških i biosličnih lijekova.

U ispitivanju zamjene inzulin glargina postotak pacijenata koji su doživjeli štetni događaj bio je sličan za skupinu koja je ostala na terapiji izvornim biološkim lijekom (66,7%) i skupinu koja je podvrgnuta zamjeni (64,1%). Najčešće prijavljivani štetni događaji tijekom terapije su infekcija gornjih dišnih puteva, nazofaringitis, gripa, gastroenteritis, sinusitis i dijareja. Broj slučajeva hipoglikemije i noćne hipoglikemije bio je sličan u dvije skupine. Tijekom ispitivanja nije zabilježen niti jedan smrtni ishod. Razlika u imunogeničnosti između dvije skupine nije bila statistički značajna. ( $P \geq 0.05$ ) [43]

U ispitivanju zamjene epoetina alfa postotak pacijenata koji je prijavio barem jedan štetan događaj iznosi 63,7% za pacijenata iz skupine koja nije podvrgnuta zamjeni i 59,2% za pacijente iz skupine koja je podvrgnuta zamjeni. Najčešće prijavljivani štetni događaji tijekom terapije su dispneja, nesvijest te mučnina. Zabilježena su 24 smrtna ishoda, dvanaest u skupini koja je ostala na terapiji izvornim biološkim lijekom te dvanaest u skupini koja je podvrgnuta zamjeni biosličnim lijekom. Pacijenti testirani na protutijela na lijek imali su vrlo niske koncentracije protutijela te su bili negativni na neutralizirajuća protutijela. [44]

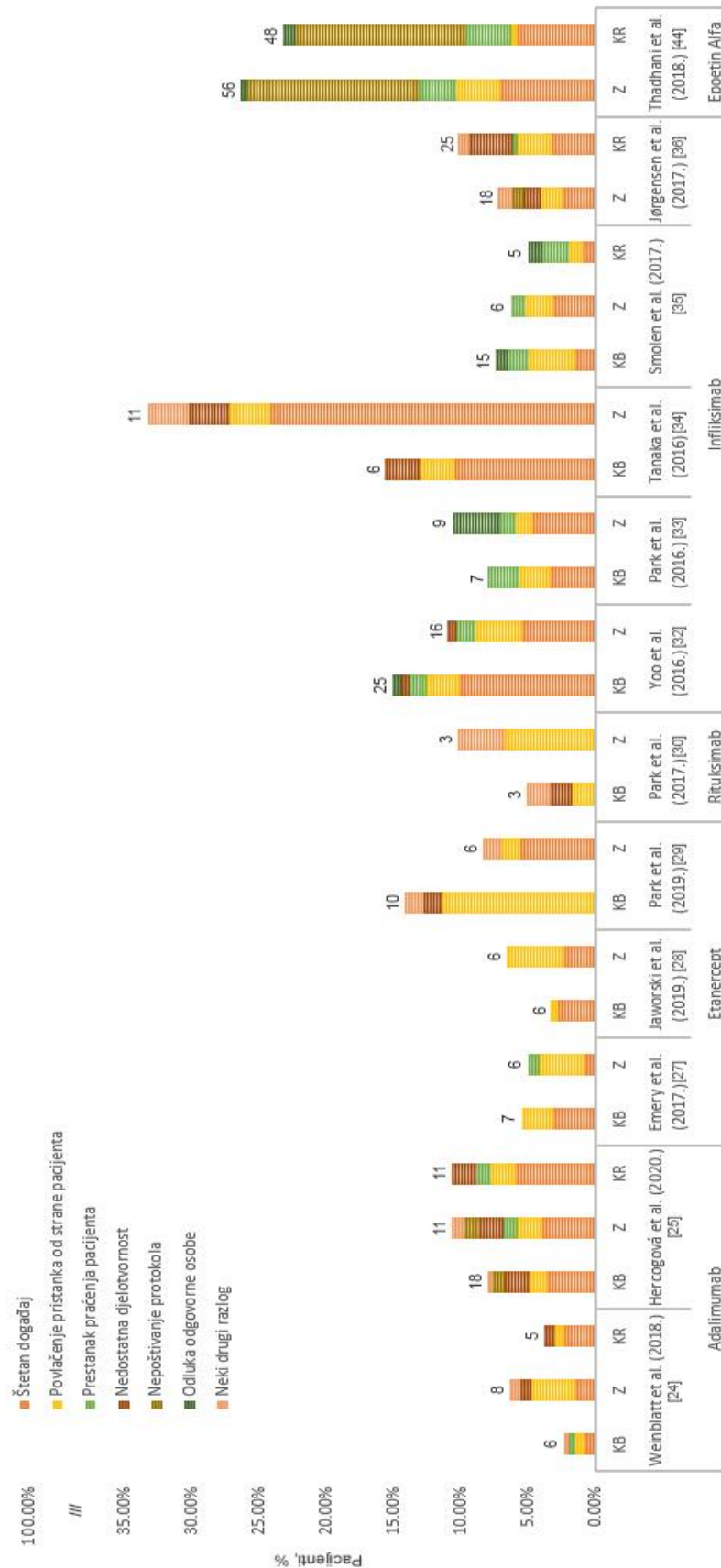
**Tablica 7.** Podaci iz ispitivanjaaa zamjene za inzulin glargin i epoetin

| Referenca                    | Indikacije (broj pacijenata)      | Biosličan lijek (broj pacijenata) | Trajanje terapije prije zamjene | Praćenje nakon zamjene                                                                                                                                                                              | Djelotvornost                                                                                                                                                      | Sigurnost                                                                                                                                                                                                                       | Imunogeničnost                                                                                                                 |
|------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Inzulin Glargin (IG)         |                                   |                                   |                                 |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                |
| Blevins et al. (2020.) [43]  | Diabetes mellitus tip 1 (N = 127) | MYL-1501D (n=63)                  | 52 tjedna                       | 36 tjedana (studija je uključivala 3 zamjene: 0-12 i 24-36 tjedan MYL-1501D, 12-24 tjedan izvorni biološki lijek te skupinu koja je svih 36 tjedana bila na terapiji izvornim lijekom, bez zamjene) | Dnevna doza MYL-1501D je manja od izvornog lijeka (IG vs MYL-1501D: 0,36 U/kg vs 0,32 U/kg), no to se ne smatra klinički značajnom razlikom.                       | IG vs MYL-1501D: Postotak pacijenata koji je doživio barem jedan štetan događaj povezan s terapijom: 66,7% vs 64,1%. Ukupni slučajevi hipoglikemije ili noćne hipoglikemije su bili slični među skupinama. Nema smrtnih ishoda. | Zamjena nije utjecala na imunogeničnost te IG i MYL-1501D imaju sličan imunogeni potencijal, bez statistički značajne razlike. |
| Epoetin Alfa (Epo)           |                                   |                                   |                                 |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                |
| Thadhani et al. (2018.) [44] | Anemija (N = 432)                 | Epoetin Alfa - Epbx (n = 221)     | ≥16 tjedana                     | 24 tjedna (studija je uključivala i pacijente koji su ostali na terapiji izvornim lijekom, bez zamjene)                                                                                             | Epo vs Epo/Epbx: vrijeme u kojemu je razina hemoglobina u ciljnom opsegu: 63,6% vs 61,9%. Nema statistički značajne razlike u djelotvornosti između dvije skupine. | Epo vs Epo/Epbx: Postotak pacijenata koji je doživio barem jedan štetan događaj povezan s terapijom: 59,2% vs 63,7%; ozbiljni štetni događaji: 15,5% vs 16,0%; smrtni ishod: 5,8% vs 5,7%. Ukupno 24 smrtna ishoda.             | Pacijenti u obje skupine nisu pokazali znakove imunoloških reakcija.                                                           |

#### 4.6. Broj pacijenata koji je prekinuo s terapijom tijekom ispitivanja

U dvanaest je ispitivanja prijavljen broj pacijenata koji su tijekom ispitivanja prestali primati terapiju. Svih dvanaest ispitivanja su randomizirana klinička ispitivanja (dva ispitivanja za adalimumab, tri ispitivanja za etanercept, jedno ispitivanje za epoetin alfa, jedno ispitivanje za rituksimab i pet ispitivanja za infliksimab) te sadrže i kontrolne skupine.

Postotak pacijenata koji su prestali primati terapiju tijekom ispitivanja je u rasponu od 0,0% do 33,3%. Najviše pacijenata je prestalo primati terapiju zbog pojave štetnih događaja i povlačenja pristanka. Postotak pacijenata koji su prestali primati terapiju je sličan između skupina koje su ostale na terapiji izvornim biološkim i/ili biosličnim lijekom te skupina koje su podvrgnute zamjeni. [24, 25, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 35, 36, 44] U jednom je ispitivanju prijavljen znatno veći broj slučajeva pacijenata koji su prestali primati terapiju. [34]



**Graf 1.** Postotak pacijenata koji su prestali s terapijom tijekom ispitivanja u randomiziranim kliničkim ispitivanjima. KB – kontrolna skupina pacijenata koja je ostala na biosličnom lijeku, bez zamjene; Z – skupina pacijenata koja je podvrgnuta zamjeni; KR – kontrolna skupina pacijenata koja je ostala na izvornom biološkom lijeku, bez zamjene

## 5. RASPRAVA

Ovaj rad napisan je kako bi se utvrdilo mogu li nam ispitivanja zamjene izvornih bioloških s biosličnim lijekovima potvrditi njihovu jednaku djelotvornost, sigurnost i imunogeničnost, odnosno je li zamjena jednog biološkog lijeka drugim sigurna.

Devetnaest ispitivanja odabranih za ovaj rad su randomizirana kontrolirana klinička ispitivanja [23, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 39, 40, 41, 42, 43], dok su tri ispitivanja promatračka. [26, 37, 38] Prednost randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja je postojanje kontrolne skupine i nasumičan odabir pacijenata, ali i veća razina kontrole nad cijelim procesom ispitivanja. Promatračka ispitivanja mogu ponuditi važne informacije o kliničkoj djelotvornosti i sigurnosti terapije, kao i o kvaliteti života pacijenata. Mnoge nekontrolirane varijable u promatračkim ispitivanjima mogu utjecati na korelaciju između terapije i lijeka. Kriterij za odabir pacijenata nije toliko robustan pa su skupine uključene u ispitivanja visoko heterogene. [14] Zbog toga se ponekad ne mogu u potpunosti objasniti učinci koji su od interesa te se dvije vrste terapije mogu činiti jednakima. Iz tog razloga je procjena djelotvornosti i sigurnosti bolja u randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima.

Dokazivanje zamjenjivosti je složen proces koji zahtjeva pažljivo osmišljena klinička ispitivanja. Nedostatak osam ispitivanja navedenih u ovom radu je što su provedena na malom broju pacijenata (manje od 100 pacijenata u skupini podvrgnutoj zamjeni). [26, 29, 30, 31, 33, 34, 35, 43] Četrnaest ispitivanja provedeno je na velikom broju pacijenata no nije napravljena statistička obrada podataka za djelotvornost, sigurnost i imunogeničnost. No, ova ispitivanja su odabrana jer je deskriptivna analiza i dalje opravdan alat za usporedbu. [23, 24, 25, 27, 28, 32, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 44] Nedostaju



i dugoročni podaci o djelotvornosti, sigurnosti i imunogeničnosti. Trajanje ispitivanja treba biti klinički utvrđeno te je različito za svaki biosličan lijek. Dugotrajna ispitivanja su značajna, pogotovo kod kroničnih bolesnika kojima je potrebna konstantna terapija. Samo su u dva ispitivanja od odabranih pratila stanje pacijenata više od godinu dana nakon zamjene. [30, 34]

U 22 odabrana ispitivanja nije zabilježen klinički značajan nedostatak djelotvornosti u skupinama koje su podvrgnute zamjeni. Štetni događaji prijavljeni u ispitivanjima su oni za koje je ranije poznato da su povezani s određenom terapijom. Nisu se pojavili novi i neočekivani štetni događaji u skupinama koje su bile podvrgnute zamjeni. Pojava štetnih događaja bila je slična prije i nakon zamjene u svim ispitivanjima. U skupinama koje su podvrgnute zamjeni prijavljen je veći broj reakcija na mjestu ubrizgavanja lijeka. [23-44] Do takvih reakcija može dovesti i razlika u veličini igle kojom se lijek administrira. U jednom je ispitivanju utvrđen manji broj reakcija na mjestu ubrizgavanja u usporedbi s ostalim ispitivanjima što su znanstvenici povezali s činjenicom da su se nakon zamjene koristile kraće igle za administraciju lijeka. [29] U jednom je ispitivanju prijavljeno kako je veći broj pacijenata u skupini podvrgnutoj zamjeni osjetio bol prilikom administracije biosličnog lijeka. Naime, pacijenti koji su bili podvrgnuti zamjeni koristili su olovke-štrcaljke za aplikaciju, dok su pacijenti u skupini koja je ostala na terapiji izvornim biološkim lijekom koristili injekcije. [26]

Stvaranje protutijela na lijek smatra se vrlo važnim parametrom u ispitivanjima zamjene. Biološki lijekovi mogu stvarati komplekse s ciljnim proteinima, prolaziti kroz fagocitozu i djelovati upalno. Potvrđena tolerancija na izvorni biološki lijek ne osigurava imunološku toleranciju na biosličan lijek i obrnuto. [14] No, kada se jednom pojave protutijela na izvorni biološki lijek, velike su šanse da će se pojaviti i prilikom terapije biosličnim lijekom.

Protutijela na lijek najčešće djeluju tako da ga neutraliziraju smanjujući mu djelotvornost, no mogu dovesti i do hipersenzitivnosti kod pacijenata. Neka ispitivanja prijavila su kako je razvoj protutijela na lijek utjecao na smanjenje kliničkog odgovora i pojavu hipersenzibilnosti. [40] U deset ispitivanja je spomenuto stvaranje neutralizirajućih protutijela na lijek. Nije bilo velike razlike u stvaranju neutralizirajućih protutijela na lijek među skupinama nakon zamjene. No, postotak pacijenata pozitivnih na protutijela jako je varirao između ispitivanja. [25, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 35, 40, 42, 44] Utjecaj na to mogu imati metode koje su korištene za detekciju protutijela na lijek i broj pacijenata uključenih u ispitivanje. Trajanje ispitivanja je također važan faktor budući da duža izloženost lijeku može dovesti do stvaranja protutijela na lijek. Sva odabrana ispitivanja koja su napravile analizu protutijela na lijek potvrdile su sličnu imunogeničnost između skupina koje jesu i skupina koje nisu podvrgnute zamjeni. [24, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 36, 40, 41, 42, 43, 44]

Usporedbom postotka pacijenata koji su prestali s terapijom tijekom ispitivanja utvrđeno je da više pacijenata prestaje s terapijom u ispitivanjima u kojima im je poznata vrsta terapije (open-label). Neuspjeh liječenja može biti povezan s pojavom koja se naziva nocebo efekt. Nocebo efekt je suprotna pojava od placebo efekta, a definira se kao negativni ishod ili neuspjeh terapije (pogoršanje stanja pacijenta, pojava novih ili težih štetnih događaja) do kojeg dolazi zbog negativnih očekivanja pacijenta. [45] Razgovor između liječnika i pacijenta može utjecati na očekivanja pacijenta pa samim time i na pojavu nocebo efekta. Kako bi se smanjio utjecaj nocebo efekta na rezultate ispitivanja potrebno je napraviti robusniji dizajn ispitivanja. U jednom odabranom ispitivanju, ambalaže izvornog biološkog i biosličnog lijeka značajno su se razlikovale te su pacijenti bili upoznati s terapijom koju su primali. Kako bi se smanjila pristranost, znanstvenici prilikom analize uzoraka

(primjerice utvrđivanje koncentracije protutijela na lijek) nisu znali koji pacijent je na kojoj terapiji. [43]

Nocebo efekt može objasniti jedan dio neuspješnih ishoda liječenja, ali nije jedini razlog za pogoršanje bolesti i pojavu štetnih događaja. Biološki lijekovi su jako složeni molekularni entiteti koji su posebno osjetljivi na promjene u proizvodnji te se očekuje postojanje razlike između izvornih bioloških i njihovih biosličnih lijekova. [1] Razumno je onda i očekivati kako će postojati razlike u odgovoru na terapiju kod pojedinih pacijenata. Neki od razloga pacijenata za prestanak s terapijom su štetni događaji, povlačenje pristanka te nedostatna djelotvornost. Postotak pacijenata koji je prestao primati terapiju tijekom ispitivanja je malen te sličan među skupinama. [24, 25, 27, 28, 29, 31, 32, 34, 35, 36, 37, 38] U jednom ispitivanju zamjenjivosti infliksimaba postojala je veća razlika između skupine pacijenata koja je cijelo vrijeme ispitivanja bila na terapiji biosličnim lijekom i skupine koja je s izvornog biološkog lijeka prešla na terapiju biosličnim lijekom. [34] Ovakvi se rezultati mogu objasniti neproporcionalnom raspodjelom pacijenata koja ima veliki učinak na malom broju pacijenata. Također, prilikom randomizacije je gotovo dvostruko veći postotak pacijenata koji su razvili protutijela na lijek stavljen u skupinu koja je podvrgnuta zamjeni što je moglo imati utjecaja na nedostatnu djelotvornost kao i sigurnost. Rezultati dobiveni ovim ispitivanjem zamjene infliksimaba nisu ponovljeni u drugim ispitivanjima provedenim na većem broju pacijenata. [24, 25, 27, 28, 29, 31, 32, 35, 36, 37, 38]

Neki autori smatraju kako je potrebno napraviti veći broj zamjena tijekom ispitivanja između izvornog biološkog i biosličnog lijeka kako bi se utvrdila sigurnost i djelotvornost za pacijente. [14] Jedno odabrano ispitivanje uključivalo je veći broj zamjena, dok su ostala ispitivanja uključivala samo jednu zamjenu. [43] FDA je u svojim smjernicama za dokazivanje

zamjenjivosti proizvoda preporučila proizvođačima biosličnih lijekova provođenje ispitivanja s višestrukim zamjenama. [16] Iako bi dodatna ispitivanja s višestrukim zamjenama ublažila zabrinutost regulatornih agencija kao i zdravstvenih djelatnika i pacijenata, ne postoji dokaz da bi višestruke zamjene mogle utjecati na sigurnost i djelotvornost. Pacijenti su već ranije izlagani višestrukim zamjenama s obzirom da je većina proizvođača bioloških lijekova više puta mijenjala proizvodni proces. [46] U jedinom odabranom ispitivanju koja je uključivalo višestruku zamjenu nije došlo do većih razlika u djelotvornosti, sigurnosti i imunogeničnosti između skupine koja je ostala na terapiji izvornim lijekom i skupine koja je podvrgnuta zamjenama. [43]

U svim ispitivanjima u ovom radu, zamjene su napravljene između izvornog biološkog i biosličnog lijeka. [23-44] Različiti originalni biološki lijekovi mogu se koristiti u istim indikacijama. Primjerice, rituksimab, infliksimab i adalimumab se svi mogu koristiti u liječenju reumatoidnog artritisa. U kliničkoj praksi je vrlo česta pojava zamjene biološkog lijeka drugim biološkim lijekom. Takva zamjena se razlikuje od zamjene izvornog biološkog lijeka biološkim lijekom ili zamjene biosličnog lijeka nekim drugim biosličnim lijekom koji je odobren za isti izvorni biološki lijek. Rituksimab, infliksimab i adalimumab imaju različite mehanizme djelovanja, dok će izvorni biološki adalimumab i njegov bioslični lijek imati isti mehanizam djelovanja. [14]

Bioslični lijekovi u svrhu dobivanja odobrenja za stavljanje u promet moraju dokazati sličnost s izvornim biološkim lijekom, no ne moraju dokazati sličnost s drugim biosličnim lijekovima tog istog izvornog biološkog lijeka. Također, nakon davanja odobrenja za biosličan lijek nije potrebno ponovno dokazivati sličnost s izvornim (referentnim) lijekom, niti nakon izmjena u proizvodnom procesu, bilo biosličnog, bilo izvornog biološkog lijeka. Razlog tome je regulatorna postavka o dokazu usporedivosti svakog odobrenog biološkog

lijeka prije i poslije izmjena u proizvodnji, koja se jednako primjenjuje na bioslične kao i izvorne biološke lijekove. Nije pronađeno niti jedno ispitivanje zamjenjivosti provedeno za dva bioslična lijeka kao ni za izvorni biološki i njegov biosličan lijek koji su dugo na tržištu. Iako su izvorni biološki i bioslični lijek visoko slični u trenutku dobivanja odobrenja, oni ne moraju ostati na istoj razini sličnosti tijekom vremena. Taj se proces naziva divergencija. Divergencija se može dogoditi između dva originalna biološka lijeka, no očekuje se kako će ona biti veća između dva bioslična lijeka istog izvornog biološkog lijeka s obzirom da se među njima ne mora dokazati sličnost. [5] Utjecaj ove pojave na sigurnost i djelotvornost biosličnih lijekova je zapravo malen. Svaki proizvođač biosličnog lijeka u prvim fazama razvoja lijeka mora definirati raspon za različite parametre na temelju analize izvornog biološkog lijeka. Kada dođe do promjene u proizvodnji lijeka, proizvođač se mora pobrinuti da karakteristike lijeka ostanu unutar utvrđenog raspona. [3]

U nekoliko je ispitivanja spomenuto kako prelazak s izvornog biološkog na biosličan lijek dovodi do značajnih smanjenja troškova liječenja. To sigurno može uvelike koristiti zdravstvenim sustavima te poboljšati život pacijenata tako što će omogućiti bolji pristup liječenju. Neki autori tvrde kako uštede prelaskom na bioslične lijekove mogu biti i do 30%. [34] No, iako se početni troškovi liječenja smanjuju zamjenom na biosličan lijek, ne treba zanemariti povećanje troškova vezanih uz njegu pacijenta nakon što je podvrgnut zamjeni (nadzor liječnika i češća hospitalizacija). [45] Budući da se cijena bioloških lijekova kreće u milijardama, ne može se osporiti kako će uvođenjem biosličnih lijekova doći do velikih ušteda, no možda one neće biti u tolikim postocima.

Važno ograničenje prilikom donošenja zaključaka o zamjenjivosti na temelju ovih ispitivanja je varijabilnost metoda korištenih u individualnim ispitivanjima. U ovaj rad uključeni su članci koji su dostupni u cijelosti jer

sažeci radova ne mogu dati sve informacije vezane uz provedenu metodu. Ispitivanja opisana u člancima odabranim za ovaj rad razlikuju se u mnogim parametrima kao što su broj pacijenata, postojanje i broj kontrolnih skupina, obaviještenost pacijenata o vrsti terapije (open-label ili double-blind) i trajanje ispitivanja. Iako je postavljen strogi regulatorni okvir za bioslične lijekove u Europi, Sjedinjenim Američkim Državama, Kanadi, Japanu, Južnoj Koreji i Australiji, nedorečenost u kriteriju za zamjenjivost bioloških lijekova i prepuštanje donošenja odluka o zamjenjivosti na nacionalnoj razini, dovodi do neujednačenosti u implementaciji zamjenjivosti i nepovjerenja među zdravstvenim djelatnicima i pacijentima.

Zamjenjivost biosličnih lijekova mora biti bolje definirana jer postoje vrlo oprečni kriteriji u različitim državama. Dok neke države još uvijek razmatraju jednakost u djelotvornosti i sigurnosti biosličnih lijekova nakon jedne zamjene, druge prihvaćaju njihovu automatsku supstituciju odnosno zamjenjivost na razini ljekarne. Rješenje ovog problema svakako je u daljnjem provođenju kliničkih ispitivanja i razvoju dobrog post-marketingškog nadzora, ali i u razgovorima s liječnicima i pacijentima. Međusobna zamjenjivost biosličnih lijekova trebala bi biti postati normalna klinička praksa. Automatska supstitucija se ne bi trebala omogućiti za bioslične lijekove iako ne postoje dokazi o smanjenoj djelotvornosti i sigurnosti biosličnih lijekova niti o riziku za pacijenta prilikom njihove zamjene. No, jednom kada je lijek zamjenjiv na razini ljekarne, vrlo je teško kontrolirati terapiju pacijenta te je teško odrediti uzrok odgođenih štetnih događaja ili smanjene djelotvornosti lijeka.

Iako nam ovakva ispitivanja mogu dati dobar temelj za odluku o zamjenjivosti lijekova, ključno je naglasiti važnost farmakovigilancije nakon stavljanja lijeka u promet. Farmakovigilancija je jako važna ne samo za bioslične, već i za izvorne biološke lijekove. U navedenim ispitivanjima nije došlo do razvoja

novih štetnih događaja čime je pokazano kako je praćenje izvornog biološkog lijeka nakon stavljanja u promet najbolji izvor podataka o tome kakvi se štetni događaji mogu očekivati za biosličan lijek. No, ne treba isključiti važnost praćenja biosličnog lijeka nakon njegovog stavljanja na tržište. Budući da se klinička ispitivanja za bioslične lijekove provode na manjem broju pacijenata nego ona za izvorni biološki lijek, te su dizajnirana za usporedbu djelotvornosti i pojavnosti štetnih događaja u odnosu na izvorni lijek, farmakovigilancija je osobito važna za detekciju eventualnih odgođenih nuspojava. [1]

## 6. ZAKLJUČAK

Regulatorne agencije postavile su snažne kriterije za razvoj i odobravanje biosličnih lijekova, putem kojih je osigurano da su lijekovi na tržištu odgovarajuće kakvoće, djelotvorni i sigurni za primjenu u odobrenim indikacijama. EMA i FDA zahtijevaju opsežnu dokumentaciju kojom će proizvođač potvrditi sličnost u kakvoći, djelotvornosti i sigurnosti između referentnog biološkog i biosličnog lijeka. Dodatno, iz post-marketingških ispitivanja zamjene izvornih bioloških lijekova biosličnima u terapiji pojedinog pacijenta, potvrđena je i sigurnost ovakve zamjene te kako zamjena izvornog (referentnog) biološkog lijeka biosličnim lijekom ne predstavlja veći sigurnosni rizik od terapije istim biološkim lijekom različitih serija.

Od odobravanja prvog biosličnog lijeka 2006. godine u Europi, provedeno je puno kliničkih ispitivanja u kojima je uključena zamjena biosličnim lijekovima. Promatračka ispitivanja pružaju dokaze o zamjenama u kliničkoj praksi, dok randomizirana kontrolirana klinička ispitivanja potvrđuju da prelazak na biosličan lijek ne dovodi do gubitka djelotvornosti ili povećanja štetnih događaja.

U ispitivanjima u kojima su pacijenti bili obavješteni o vrsti terapije zabilježen je veći broj pacijenata koji su prestali s terapijom tijekom ispitivanja. To se može prepisati nocebo efektu koji je česta i nepoželjna pojava u kliničkim ispitivanjima te nije samo vezan uz bioslične lijekove. Utjecaj ove pojave može se smanjiti boljim dizajnom ispitivanja, ali i informativnim razgovorom u kojem se pacijentima trebaju objasniti svi važni aspekti biosličnih lijekova.

Iako je regulatorni put koji prolaze svi lijekovi u svrhu davanja odobrenja dobro definiran i vođen strogim kriterijima što osigurava da su lijekovi u



prometu, uključujući i bioslične lijekove, odgovarajuće kakvoće te pozitivnog omjera koristi i rizika u indikacijama za koje su odobreni, dokazi o sigurnoj zamjeni bioloških lijekova u terapiji pojedinog pacijenta značajno doprinose prihvaćanju biosličnih lijekova od strane zdravstvenih djelatnika i pacijenata. Stoga se može zaključiti su dodatna klinička ispitivanja kojima se ispituje sigurnost zamjene izvornog biološkog biosličnim lijekom dobrodošla kako bi se povećalo povjerenje u bioslične lijekove i kako bi se omogućio pristup ovoj revolucionarnoj terapiji za teške bolesti što većem broju pacijenata.

Osim kliničkih ispitivanja, važnu ulogu u tom procesu ima nadzor lijeka nakon stavljanja na tržište odnosno farmakovigilancija. Kako bi više pacijenata prihvatilo bioslične lijekove te kako bi ih liječnici uveli u normalnu kliničku praksu potrebno je nastaviti skupljati dokaze o njihovoj djelotvornosti i sigurnosti.

## 7. LITERATURA

- [1] Weise M, Bielsky M-C, De Smet K, Ehmann F, Ekman N, Giezen TJ *et al.* Biosimilars: what clinicians should know. *Blood* 2012; **120**: 5111–5117.
- [2] Biosimilar medicines: Overview. European Medicines Agency. 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/biosimilar-medicines-overview> (accessed 29 Apr2020).
- [3] O’Callaghan J, Barry SP, Bermingham M, Morris JM, Griffin BT. Regulation of biosimilar medicines and current perspectives on interchangeability and policy. *Eur J Clin Pharmacol* 2019; **75**: 1–11.
- [4] Genazzani AA, Biggio G, Caputi AP, Del Tacca M, Drago F, Fantozzi R *et al.* Biosimilar drugs: concerns and opportunities. *BioDrugs* 2007; **21**: 351–356.
- [5] Ramanan S, Grampp G. Drift, Evolution, and Divergence in Biologics and Biosimilars Manufacturing. *BioDrugs* 2014; **28**: 363–372.
- [6] Walsh G. Post-translational modifications of protein biopharmaceuticals. *Drug Discov Today* 2010; **15**: 773–780.
- [7] Kessler M, Goldsmith D, Schellekens H. Immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nephrol Dial Transplant* 2006; **21 Suppl 5**: v9-12.
- [8] European Medicines Agency and European Commission. Biosimilars in the EU. Information guide for healthcare professionals. Available at: <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/22924/attachments/1/translations/en/renditions/native>

- [9] Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, Bielsky M-C, Schneider CK. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood* 2014; **124**: 3191–3196
- [10] Generic and hybrid medicines. European Medicines Agency. 2018.<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/generic-hybrid-medicines> (accessed 29 Apr2020)
- [11] Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, Giezen T, Skibeli V, Weise M. Interchangeability of Biosimilars: A European Perspective. *BioDrugs* 2017; **31**: 83–91.
- [12] Medicines for Europe. Medicines for Europe. <https://www.medicinesforeurope.com/> (accessed 29 Apr2020)
- [13] Research C for DE and. Considerations in Demonstrating Interchangeability With a Reference Product Guidance for Industry. U.S. Food and Drug Administration. 2020. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-demonstrating-interchangeability-reference-product-guidance-industry> (accessed 29 Apr2020).
- [14] McKinnon RA, Cook M, Liauw W, Marabani M, Marschner IC, Packer NH et al. Biosimilarity and Interchangeability: Principles and Evidence: A Systematic Review. *BioDrugs* 2018; 32: 27–52.
- [15] European Medicines Agency and European Commission. Biosimilars in the EU. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf)

[16] Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity of a Therapeutic Protein Product to a Reference Product Guidance for Industry. U.S. Food and Drug Administration. 2020. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/quality-considerations-demonstrating-biosimilarity-therapeutic-protein-product-reference-product> (accessed 29 Apr2020)

[17] European Medicines Agency and European Commission. Biosimilars in the EU. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-5-e-comparability-biotechnological/biological-products-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-5-e-comparability-biotechnological/biological-products-step-5_en.pdf)

[18] Biosimilars approved in Europe / General / Biosimilars / Home - GaBI Online - Generics and Biosimilars Initiative. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-approved-in-Europe> (accessed 29 Apr2020).

[19] Research C for DE and. Biosimilar Product Information. FDA2020. <https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/biosimilar-product-information>

[20] Biosimilar medicines: marketing authorisation. European Medicines Agency. 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/biosimilar-medicines-marketing-authorisation> (accessed 29 Apr2020).

[21] Simoens S. Biosimilar medicines and cost-effectiveness. *Clinicoecon Outcomes Res* 2011; **3**: 29–36

[22] Biološki i bioslični lijekovi - Informacije o lijekovima | HALMED /Lijekovi/Informacije-o-lijekovima/Bioloski-i-bioslicni-lijekovi/ (accessed 26 May2020).

[23] Cohen SB, Alonso-Ruiz A, Klimiuk PA, Lee EC, Peter N, Sonderegger I et al. Similar efficacy, safety and immunogenicity of adalimumab biosimilar BI 695501 and Humira reference product in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis: results from the phase III randomised VOLTAIRE-RA equivalence study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018; 77: 914–921

[24] Weinblatt ME, Baranauskaite A, Dokoupilova E, Zielinska A, Jaworski J, Racewicz A *et al.* Switching From Reference Adalimumab to SB5 (Adalimumab Biosimilar) in Patients With Rheumatoid Arthritis: Fifty-Two-Week Phase III Randomized Study Results. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)* 2018; **70**: 832–840.

[25] Hercogová J, Papp KA, Chyrok V, Ullmann M, Vlachos P, Edwards CJ. AURIEL-PsO: a randomized, double-blind phase III equivalence trial to demonstrate the clinical similarity of the proposed biosimilar MSB11022 to reference adalimumab in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol* 2020; 182: 316–326

[26] Lukas M, Malickova K, Kolar M, Bortlik M, Vasatko M, Machkova N et al. Switching From Originator Adalimumab to the Biosimilar SB5 in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Short-term Experience From a Single Tertiary Clinical Centre. *J Crohns Colitis* doi:10.1093/ecco-jcc/jjaa001.

[27] Emery P, Vencovský J, Sylwestrzak A, Leszczyński P, Porawska W, Stasiuk B et al. Long-term efficacy and safety in patients with rheumatoid

arthritis continuing on SB4 or switching from reference etanercept to SB4. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017; 76: 1986–1991.

[28] Jaworski J, Matucci-Cerinic M, Schulze-Koops H, Buch MH, Kucharz EJ, Allanore Y et al. Switch from reference etanercept to SDZ ETN, an etanercept biosimilar, does not impact efficacy, safety, and immunogenicity of etanercept in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis: 48-week results from the phase III, randomized, double-blind EQUIRA study. *Arthritis Research & Therapy* 2019; 21: 130.

[29] Park MC, Matsuno H, Kim J, Park S-H, Lee SH, Park YB et al. Long-term efficacy, safety and immunogenicity in patients with rheumatoid arthritis continuing on an etanercept biosimilar (LBEC0101) or switching from reference etanercept to LBEC0101: an open-label extension of a phase III multicentre, randomised, double-blind, parallel-group study. *Arthritis Research & Therapy* 2019; 21: 122.

[30] Park W, Suh CH, Shim SC, Molina FFC, Jeka S, Medina-Rodriguez FG et al. Efficacy and Safety of Switching from Innovator Rituximab to Biosimilar CT-P10 Compared with Continued Treatment with CT-P10: Results of a 56-Week Open-Label Study in Patients with Rheumatoid Arthritis. *BioDrugs* 2017; 31: 369–377.

[31] Shim SC, Božić-Majstorović L, Berrocal Kasay A, El-Khoury EC, Irazoque-Palazuelos F, Cons Molina FF et al. Efficacy and safety of switching from rituximab to biosimilar CT-P10 in rheumatoid arthritis: 72-week data from a randomized Phase 3 trial. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58: 2193–2202.

[32] Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J, Miranda P, Ramitterre E, Lanzon A et al. Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab

to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017; 76: 355–363.

[33] Park W, Yoo DH, Miranda P, Brzosko M, Wiland P, Gutierrez-Ureña S *et al.* Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017; **76**: 346–354

[34] Tanaka Y, Yamanaka H, Takeuchi T, Inoue M, Saito K, Saeki Y *et al.* Safety and efficacy of CT-P13 in Japanese patients with rheumatoid arthritis in an extension phase or after switching from infliximab. *Modern Rheumatology* 2017; 27: 237–245.

[35] Smolen JS, Choe JY, Prodanovic N, Niebrzydowski J, Staykov I, Dokoupilova E *et al.* Safety, immunogenicity and efficacy after switching from reference infliximab to biosimilar SB2 compared with continuing reference infliximab and SB2 in patients with rheumatoid arthritis: results of a randomised, double-blind, phase III transition study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018; 77: 234–240.

[36] Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA *et al.* Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet* 2017; 389: 2304–2316.

[37] Ratnakumaran R, To N, Gracie DJ, Selinger CP, O'Connor A, Clark T *et al.* Efficacy and tolerability of initiating, or switching to, infliximab biosimilar CT-P13 in inflammatory bowel disease (IBD): a large single-centre experience.

Scandinavian journal of gastroenterology 2018.  
doi:10.1080/00365521.2018.1464203.

[38] Guerra-Veloz MF, Vázquez-Morón JM, Belvis-Jiménez M, Pallarés-Manrique H, Valdés-Delgado T, Castro-Laria L *et al.* Switching from reference infliximab to CT-P13 in patients with inflammatory bowel disease: results of a multicenter study after 12 months. *Revista Española de Enfermedades Digestivas* 2018; **110**: 564–570.

[39] Strik AS, Vrie W van de, Bloemsaat-Minekus JPJ, Nurmohamed MT, Bossuyt P, Bodelier AGL *et al.* Serum concentrations after switching from originator infliximab to the biosimilar CT-P13 in patients with quiescent inflammatory bowel disease (SECURE): an open-label, multicentre, phase 4 non-inferiority trial. *The lancet Gastroenterology & hepatology* 2018. doi:10.1016/S2468-1253(18)30082-7.

[40] Alten R, Batko B, Hala T, Kameda H, Radaminski SC, Tseluyko V *et al.* Randomised, Double-Blind, Phase III Study Comparing the Infliximab Biosimilar, PF-06438179/GP1111, With Reference Infliximab: Efficacy, Safety and Immunogenicity From Week 30 to Week 54. *RMD open*. 2019. doi:10.1136/rmdopen-2018-000876.

[41] Goll GL, Jørgensen KK, Sexton J, Olsen IC, Bolstad N, Haavardsholm EA *et al.* Long-term efficacy and safety of biosimilar infliximab (CT-P13) after switching from originator infliximab: open-label extension of the NOR-SWITCH trial. *Journal of Internal Medicine* 2019; 285: 653–669.

[42] Cohen SB, Radominski SC, Kameda H, Kivitz AJ, Tee M, Cronenberger C *et al.* Long-term Efficacy, Safety, and Immunogenicity of the Infliximab (IFX) Biosimilar, PF-06438179/GP1111, in Patients with Rheumatoid Arthritis After Switching from Reference IFX or Continuing Biosimilar Therapy: Week 54–78



Data From a Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *BioDrugs* 2020; 34: 197–207.

[43] Blevins TC, Barve A, Raiter Y, Aubonnet P, Athalye S, Sun B et al. Efficacy and safety of MYL-1501D versus insulin glargine in people with type 1 diabetes mellitus: Results of the INSTRIDE 3 phase 3 switch study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2020; 22: 365–372.

[44] Thadhani R, Guilatco R, Hymes J, Maddux FW, Ahuja A. Switching from Epoetin Alfa (Epogen®) to Epoetin Alfa-Epbx (Retacrit™) Using a Specified Dosing Algorithm: A Randomized, Non-Inferiority Study in Adults on Hemodialysis. *AJN* 2018; 48: 214–224.

[45] Fleischmann R, Jairath V, Mysler E, Nicholls D, Declerck P. Nonmedical Switching From Originators to Biosimilars: Does the Nocebo Effect Explain Treatment Failures and Adverse Events in Rheumatology and Gastroenterology? *Rheumatol Ther* 2020; 7: 35–64.

[46] Schneider CK. Biosimilars in rheumatology: the wind of change. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2013; **72**: 315–318.

# IVA DAMJANOVIĆ

Datum i mjesto rođenja: 10.07.1996., Rijeka

Prebivalište: Trtni 97, 51216 Viškovo

Broj telefona: 099/196-7913

E-mail: iva.damjan.id@gmail.com

Skype: iva.damjan.id

## Obrazovanje

**2018. – 2020. Sveučilište u Rijeci, Odjel za biotehnologiju**

*Redovna studentica 2. godine diplomskog sveučilišnog studija „Istraživanje i razvoj lijekova“*

**2015. – 2018. Sveučilište u Rijeci, Odjel za biotehnologiju**

*Preddiplomski sveučilišni studij „Istraživanje i razvoj lijekova“*

**2011. – 2015. Prva riječka hrvatska gimnazija, Rijeka**

**2003. – 2011. Osnovna škola Podmurvice, Rijeka**

## Izvanastavne aktivnosti

**2018. Realizator**

Case study natjecanje Zaklade Sveučilišta u Rijeci koje uključuje suradnju akademske i gospodarske zajednice.

**2019. Kuglice dobrih želja**

*Humanitarna akcija izrađivanja i prodaje kuglica na riječkom Korzu.*

**2018. Realizator**

Case study natjecanje Zaklade Sveučilišta u Rijeci koje uključuje suradnju akademske i gospodarske zajednice.

**2018. Europska noć istraživača**

*Međunarodni događaj s ciljem popularizacije znanosti.*

**2018. Znanstveni piknik**

*Znanstveni festival na Jarunu u Zagrebu s ciljem upoznavanja mlađih generacija o važnosti razvoja znanosti.*

**2015. – danas Udruga studenata biotehnologije Sveučilišta u Rijeci**

*Članica sam i volonter Udruge studenata biotehnologije Sveučilišta u Rijeci (USBRI). Cilj organizacije je okupiti proaktivne i kreativne studente koji će sudjelovati u osmišljavanju i realizaciji projekata. U udruzi sam aktivno sudjelovala u projektima Putujući znanstvenici te Kuglice dobrih želja.*

## Radno iskustvo

### **2018. Jadran Galenski laboratorij d.d. (JGL d.d.)**

*Odrađena praksa u odjelu Registracije lijekova.*

### **2017. – danas Sabex d.o.o.**

*Savjetovanje i prodaja kozmetike i dodataka prehrani u ljekarnama.*

## Nagrade i priznanja

### **2019. Realizator**

*Prvo mjesto za poslovno rješenje za tvrtku Arriva d.o.o.*

### **2018. Stipendija općine Viškovo**

*Stipendija se dodjeljuje svim studentima koji imaju odličnu prolaznu ocjenu na prethodnoj godini fakulteta.*

### **2018. Realizator**

*Drugo mjesto za poslovno rješenje za tvrtku JGL d.d.*

*Drugo mjesto za poslovno rješenje za Grad Rijeku.*

## Jezici

### **Engleski jezik**

C1 razina

### **Talijanski jezik**

A2 razina